

ALVARO BARCELLOS FERREIRA *

Por sua importância, vastidão e complexidade, não é simples nem fácil estabelecer — com precisão e exatidão — o conceito e a definição de “**iatrogenia**” e de “**doença iatrogênica**”. É, também por sua importância, vastidão e complexidade, não é, igualmente, simples nem fácil estabelecer os limites da corticoterapia, as suas indicações e os seus efeitos exatos e as suas repercussões prejudiciais ou malefícios sobre o organismo.

— — —

Iatrogenia — conceito e definição

Segundo Littré, “**Iatron**” “seria o local onde os médicos da antigüidade guardavam seus instrumentos e aparelhos, davam suas consultas, pensavam as feridas, reduziavam as luxações e as fraturas e praticavam as operações”.

Um dos livros de Hipócrates intitulava-se “Da oficina do médico ou do **Iatron**”.

Dai, sem dúvida, adveio e nasceu o conceito, a noção e a expressão “doença iatrogênica”, para designar a **doença provocada pelo médico**.

Na verdade, muito mais preciso e correto seria conceituar a doença iatrogênica, não como “**a doença provocada pelo médico**”, mas como “**a doença provocada pela medicina**”, ou melhor ainda, como a **doença provocada pela aplicação da medicina**, atuando como agente da manifestação mórbida. Realmente, não só o médico aplica a medicina, não só o médico é o responsável pela ação morbígena desencadeada. A responsabilidade é, muitas vezes, do farmacêutico, do téc-

nico de laboratório, dos auxiliares e assistentes do médico, das enfermeiras, dos curandeiros, etc.

Alvares, assim define a doença iatrogênica: “é a doença despertada pelo próprio médico, por um de seus assistentes, pelos enfermeiros e até pelos farmacêuticos”.

José Raul Vásquez (5) considera a “doença iatrogênica”, como a enfermidade ou a perda da saúde, gerada por um conjunto de ações nocivas, que o doente pode sofrer **desde o médico**”.

Num sentido amplo e geral, a expressão “doenças iatrogênicas” serviria para designar e enquadrar “as doenças e manifestações desencadeadas pelo emprego dos medicamentos em geral (aplicados de modo criterioso ou inadequado) das radiações, do sangue, dos contrastes radiológicos, dos anestésicos e, por outro lado, as que podem ser induzidas por atos cirúrgicos ou pela ação pouco prudente do médico, por um mecanismo de sugestão, através de impactos emocionais. Este último grupo constitui o grupo das chamadas “doenças psicogênicas” (Carlos da Silva Lacaz) (3).

Seria uma verdadeira “**patologia da terapêutica**”, praticamente infinita e indefinível.

A esse critério, tão amplo e tão geral, opõem-se muitos autores, que preferem um critério mais restrito, mais limitado, mais reduzido.

Borstein, por exemplo, só admite como “doenças iatrogênicas” as provocadas apenas “por medidas terapêuticas injustificadas ou abusivas”. Como, entretanto, tal critério restritivo é muito mais incorreto e inexacto, pois qualquer método te-

* Professor Catedrático de Clínica Médica, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul — Brasil.

** Relatório apresentado e lido no “8.º Congresso Internacional de Medicina Interna”, realizado em Buenos Aires em novembro de 1964 — por designação oficial da Comissão Diretiva.

rapêutico — aceito pela ciência — mesmo empregado corretamente, pode ocasionar doença, fiquemos com a “patologia da terapêutica e dos meios semiológicos”, certa ou abusiva e incorreta.

Dentro ainda dêsse conceito panorâmico das “doenças iatrogênicas”, classifiquemos os agentes morbígenos iatrogênicos:

De acôrdo com Chiaverini (4) podem, os agentes morbígenos iatrogênicos, ser classificados em:

- | | |
|----------------|---|
| 1 — Mecânicos | <ul style="list-style-type: none"> Exercício físico Ginástica Massagens Manipulações Cirurgia |
| 2 — Físicos | <ul style="list-style-type: none"> Calor Ultra-som Ultra-violeta Aplicações elétricas Roentgen e radiumterapia Irradiação atômica |
| 3 — Químicos | <ul style="list-style-type: none"> Naturais Sintéticos |
| 4 — Biológicos | <ul style="list-style-type: none"> Veiculados por: Injeções Endoscopias Punções (biópsia e cirúrgicas) Manipulações lheita de material) |
| 5 — Psíquicos | |

Cumpre-nos considerar a iatrogênese induzida pelo terceiro grupo, ou seja por agentes químicos e, mais intimamente, pelos corticoesteróides.

Dentre a iatrogênese hormonal — embora o cauteloso emprêgo por parte do médico e a limitada automedicação — reveste-se de particular interêsse, a produzida pela corticoterapia em virtude da gravidade das doenças iatrogênicas na verdadeira acepção do termo e da fre-

quência das simples manifestações iatrogênicas.

Estabelecido o conceito e a definição das “doenças iatrogênicas”, vejamos agora — também em visão panorâmica e sinteticamente — o que são e o que fazem as glândulas suprarrenais, tanto no estado normal como em face de qualquer agressão, injúria ou insulto.

Anatomia:

As glândulas suprarrenais — em número de duas, uma direita e outra esquerda — se acham simetricamente situadas sôbre os dois polos renais superiores, na altura da undécima ou duodécima vértebras dorsais ou ainda na altura da primeira lombar.

A suprarrenal **E** está situada um pouco mais alta que a **D**. Recoberta pelo peritôneo em quase toda a sua face anterior, a suprarrenal **E** corresponde ao estômago, por diante e, em sua porção inferior, não coberta pelo peritôneo, corresponde ao pâncreas e artéria esplênica.

A suprarrenal **D**, que só em sua porção toda anteroinferior é revestida pelo peritôneo, tem por trás o diafragma e por diante a cava inferior e o lôbo direito do fígado.

São as suprarrenais constituídas por duas zonas, bem distintas e bem diferenciadas — uma periférica, amarelada e firme, a **cortex** e uma central, pardacenta e mole, repleta de sangue, a **medula**.

A cortex, que é de origem endodérmica, é constituída por tecido interrenal e a medula, que é de origem ectodérmica, por tecido cromafínico.

A nós interessa a zona cortical, produtora dos corticoesteróides.

Histologia:

Histologicamente, se distinguem três zonas concêntricas: a **glomerular**, a **fascicular** e a **reticular**.

a) A **zona glomerular** é a mais externa e a de menor espessura no homem. Suas células, agrupadas em formações esféricas, são pequenas, pobres em citoplasma, com escassos vacuolos e núcleos carregados de cromatina.

b) A **zona fascicular** é intermédia e

a de maior espessura. Suas células, dispostas em colunas, separadas por sinusoides sangüíneos, são grandes, poliédricas, com citoplasma finamente granuloso e cheio de vacuolos. Por se assemelharem a uma esponja, são chamados "espongocitos". Os vacuolos contém colesterol, graxas neutras e ácidos graxos e substâncias esteróides (que são os hormônios elaborados pela glândula).

c) **A zona reticular** é a mais interna, limita com a medula e sua espessura aumenta com a idade. Suas células, que parecem cordões, entrelaçados em forma de rede, são menores que as da zona fascicular e também são vacuolados. Nelas se vêem, freqüentemente, fagocitos carregados de pigmentos melânicos e férricos.

Há, nas células corticais, ácido ascórbico em abundância. Em determinadas situações patológicas, principalmente na síndrome geral de adaptação, se produz uma intensa depleção do ácido ascórbico e do colesterol intracelular.

Fisiologia:

Os hormônios corticais são, todos, corpos esteróides. A estes corpos esteróides, isolados da cortical suprarrenal, se dá o nome de corticóides. São corpos químicos bem definidos, derivados do pregnano e construídos sobre o esqueleto carbônico do ciclopentanofenantreno.

O núcleo do ciclopentanofenantreno é constituído de quatro anéis — A-B-C-D — com 17 átomos de carbono, numerados de 1 a 17. A este núcleo, **básico** e **invariável**, são conferidas características diferentes, pela substituição de hidrogênios por radicais alcoólicos, cetônicos, aldeídos, etc.

A biosíntese dos hormônios esteróides não é ainda bem conhecida. Elaborados pelas células glandulares correspondentes, eliminam-se pela urina, depois de sofrerem profundas modificações metabólicas. Parece, segundo alguns, derivar da degradação oxidativa do colesterol endógeno. Para outros, porém, eles sintetizam diretamente de hidrocarbonos simples muito oxigenados.

A síntese hormonal nas suprarrenais é sumamente rápida. Os hormônios elaborados não se armazenam na glândula, mas passam, rapidamente, ao sangue. São, então, metabolizados pelo fígado. Aí, mediante reações enzimáticas várias, sofrem processos de conjugação, transformando-se em esteróides inativos. Sob a forma inativa, retornam à circulação e são excretadas pelos rins. A eliminação pela urina se faz 90% sob a forma conjugada e 10% sob a forma livre.

Os compostos esteróides, isolados da cortical suprarrenal, são bastante numerosos (mais de 30). Não se sabe se todos eles são realmente secretados pela cortex. Duas porções devem ser consideradas: a) a porção correspondente aos corpos cristalizados, de fórmula química conhecida e que representa só 10% e b) a porção amorfa, não cristalizada, desconhecida em seus constituintes — que são, entretanto, mais ativos que os cristalizados — e que representa os restantes 90%.

Os corticóides ativos se classificam em quatro grupos:

- 1.º) glicocorticóides ou 11-oxiesteróides
- 2.º) mineralocorticóides
- 3.º) androcorticóides ou 17-cetosteróides
- 4.º) esterocorticóides

1.º) Glicocorticóides:

Os glicocorticóides são secretados pela "zona fascicular" da cortex. Tem eles 21 átomos de carbono, com grupos metilo em C 10 e C 13, uma cadeia lateral em C 17 e são oxigenados em C 11. Por serem oxigenados em C 11, são também chamados "oxiesteróides" ou "oxicorticóides".

A função oxigenada — responsável pela atividade básica destes hormônios na regulação do metabolismo hidrocarbonado — é representada por um grupo hidróxilo (HO-C) (como na corticosterona) ou por um grupo cetônico (O-C) (como na 11 dehidrocorticosterona). A atividade glicocorticóide de C 11 é potencializada pelo radical hidróxilo alcoólico no carbono 17, da cortisona e hidrocortisona (Ennio Barcellos Ferreira — 1960).

Quatro são os compostos obtidos da

cortical suprarrenal, considerados como ativos:

- 1.º) **Corticosterona** ou “composto B de Kendall”;
- 2.º) **11 dehidrocorticosterona** ou composto A;
- 3.º) **17-hidroxi-11-dehidrocorticosterona** ou **cortisona** (composto E);
- 4.º) **17-hidroxycorticosterona** ou **hidrocortisona** ou **cortisol** (composto F).

Embora todos êstes compostos tenham sido obtidos de extratos de cortex suprarrenal, só a hidrocortisona e a corticosterona parecem ser produtos naturais da glândula, pois só êles foram isolados do sangue da veia suprarrenal ou por perfusão da glândula “in vitro”.

A hidrocortisona é o composto mais ativo e a cortisona é, possivelmente, só um derivado metabólico do verdadeiro hormônio.

A secreção hormonal suprarrenal é mantida e regulada pela atividade do lobo anterior da hipófise, por meio da adreno-corticotrofina — ACTH. Mas, por outro lado, a atividade hipofisária aqui, secreção da ACTH — é igualmente — pelo menos em parte — mantida e regulada pelos hormônios suprarrenais.

Essa interdependência, que é vital para o equilíbrio orgânico e a manutenção de homeostase, constitui e representa o famoso sistema ou eixo hipófiso-suprarrenal de Selye.

Existe um mecanismo autorregulador hormonal entre a cortex suprarrenal e o lobo anterior da hipófise. Mas, parece que não se trata, exclusiva e unicamente, de um mecanismo de balanço hipofisossuprarrenal.

A liberação da corticotrofina está regida por mecanismos humorais e nervosos. O estímulo da antehipófise, parece não depender, pura e simplesmente, da concentração sanguínea da secreção suprarrenal. O mais provável é que seja tal estímulo uma consequência metabólica, não identificada, da ação do hormônio suprarrenal.

De acordo com os conhecimentos atuais — experimentais e clínicos — podemos assim esquematizar a múltipla

atividade estimulante e inibidora dos glicocorticóides (Ennio Barcellos Ferreira — 1960):

A) — Inibem:

1. Crescimento do tecido conjuntivo
2. Migração dos leucócitos
3. Permeabilidade dos capilares
4. Secreção de histamina
5. Linfocitose
6. Eosinofilia
7. O número de plasmócitos
8. O número de mieloblastos atípicos
9. Dôr
10. Resistência natural às infecções
11. Febre
12. Velocidade de sedimentação.

B) — Estimulam:

1. Maturação dos neutrófilos
2. O número de trombócitos
3. Coagulação do sangue
4. Resistência capilar
5. Secreção gástrica (HC1 e pepsina)
6. Excreção de potássio
7. Retenção de sódio
8. Degradação das proteínas e formação do açúcar a partir dos ácidos aminados
9. Acúmulo de glicogênio no fígado

É, justo, dessa dupla ação — excitadora e frenadora — que decorrem as indicações terapêuticas e os efeitos clínicos, bem como os efeitos e acidentes da glicocorticoterapia.

Analisando a ação dos glicocorticóides, acima esquematizada, vemos que êses hormônios intervêm e influem no (Rodolfo A. Pasqualini — 1955):

1.º) **Metabolismo dos hidratos de carbono:**

Os glicocorticóides aumentam a glicemia, por diminuição da utilização da glicose periférica e incremento da neoglicogênese (intensificação do catabolismo proteico e formação de glicose de ori-

gem proteica). Um excesso de glicocorticóides determina um acúmulo do glicogênio hepático e o desenvolvimento de um estado diabético. Ao contrário, a falta de hormônios descarrega rapidamente o glicogênio hepático e leva à hipoglicemia com grande sensibilidade à insulina.

2.º) Metabolismo das proteínas:

Os glicocorticóides intensificam o catabolismo proteico e, por isso, acentuam a neoglicogênese e aumentam a excreção do nitrogênio urinário. Só as proteínas teciduais sofrem a ação glicocorticóide, não sendo afetadas as proteínas exógenas.

3.º) Metabolismo das graxas:

A ação dos glicocorticóides no metabolismo das graxas não é tão nítida nem tão evidente. Assinala-se, apenas, que eles favorecem o transporte das graxas ao fígado e seu depósito na glândula hepática. Diz-se também que aumentam a cetonúria e que podem, às vezes, acentuar o catabolismo e a oxidação das graxas. Em doses elevadas, podem favorecer o aumento do tecido adiposo.

4.º) Metabolismo dos eletrólitos:

A ação dos glicocorticóides não pode ser comparada nem comparável à dos mineralocorticóides — que são, verdadeiramente, os regentes do metabolismo eletrolítico (é 50 vezes menor). Não se pode, porém, deixar de assinalar a interferência dos glicocorticóides neste metabolismo. Algumas das manifestações iatrogênicas da glicocorticoterapia — justamente as primeiras a serem assinaladas — são devidas a essa ação sobre os eletrólitos. Em certas condições, os glicocorticóides favorecem a excreção do sódio, do potássio, dos cloretos e dos fosfatos. Mas de um modo geral (menos na atualidade, com os novos glicocorticóides utilizados) e, principalmente, com doses elevadas, verifica-se aumento da excreção renal do potássio. Em consequência, há diminuição do potássio plasmático. Para tal diminuição, concorre também o acúmulo de potássio no fígado, por aumento do depósito de glicogênio.

Paralelamente à excreção aumentada do K, há uma diminuição na excreção do sódio, com retenção sódica e aumento da cifra plasmática. A retenção do sódio traz consigo a retenção da água e, por consequência, edema.

5.º) Sangue e órgãos hematopoiéticos:

É indiscutível a ação e a intervenção dos glicocorticóides na hematopoiese e sobre os elementos figurados do sangue. Já no esquema anterior ficou assinalada quer a influência estimulante, quer a ação inibidora dos glicocorticóides. Assim eles estimulam a eritropoiese e chegam até a induzir a reticulocitose e a poliglobulia. Uma das doenças iatrogênicas mais chamativas, induzida pelos glicocorticóides, é a chamada "Síndrome de Cushing", em que os desvios eritropoiéticos, junto com o dismetabolismo hidrocarbonado (hiperglicemia) constitui um dos pontos básicos.

Estimulam, também, a neutropoiese, especialmente nas crianças, e a atividade dos macrofagos. Ao contrário, diminuem os eosinófilos e os linfócitos circulantes. Sua ação linfólítica é intensa, destruindo o tecido linfático, ao nível dos gânglios, do timo e do baço.

6.º) Reações imunitárias:

É um capítulo muito nebuloso esse da influência dos glicocorticóides sobre as reações imunitárias. Sabe-se que ela existe, sabe-se que ela é importante, mas não se sabe nem se conhece, com exatidão e precisão, como ela começa e até onde vai.

Assinala-se, em certas condições, um aumento da formação dos anticorpos e, outras vezes, um aumento da destruição dos mesmos. Assinala-se, também, uma inibição da reação antígeno-anticorpo e uma supressão das reações histamínicas (aumento da histaminase e diminuição da formação da histamina), o que constitui uma verdadeira ação anti-alérgica.

7.º) Permeabilidade:

Há, por ação dos glicocorticóides, uma diminuição da permeabilidade das membranas, principalmente das sinoviais,

da membrana celular e também da permeabilidade capilar.

Confunde-se, aqui, a ação glicocorticóide com a sua ação sobre os enzimas. A permeabilidade se modifica, porque os glicocorticóides tornam as membranas insensíveis à influência dos fermentos.

8.º) Reações enzimáticas:

Tem os glicocorticóides uma ação inibidora frente a enzimas diversos. Este efeito antagônico se exerce, em particular, contra a hialuronidase, a desoxirribonuclease, a histaminase, a collagenase, a lisozima, o enzima citolítico, etc. Depri-mem, também, os sulfidrilos, com diminuição do glutatão.

9.º) Ação inibidora da proliferação mesenquimatosas:

Há, por parte dos glicocorticóides, uma verdadeira ação frenadora e inibitória sobre a proliferação dos fibroblastos. Reduzem-se, assim, os processos de fibrose.

10.º) Ação antiflogística:

Por sua intervenção sobre a proliferação fibroblástica, sobre a leucopoiése e linfocitolise e sobre a permeabilidade capilar tem os glicocorticóides uma nítida e indiscutível ação antiinflamatória, qualquer que seja a natureza da inflamação. É uma ação inespecífica, mas de importância real e capital.

11.º) Ação sobre o crescimento:

Não é fácil estabelecer a influência dos glicocorticóides sobre o crescimento. De um modo geral, se pode dizer que eles, em certas condições, retardam o crescimento, por sua ação catabólica sobre as proteínas teciduais e a proliferação celular. Em condições normais, seu papel é pouco claro e, de qualquer forma, eles atuam em equilíbrio com os fatores que estimulam o crescimento.

12.º) Ação psíquica:

Também, neste setor, não é muito

clara a ação dos glicocorticóides, no estado normal. Admite-se, entretanto, que têm eles uma importante função na fisiologia das células da cortex cerebral, contrapondo-se à ação dos mineralocorticóides. A eles se atribuem reações de euforia, labilidade emocional, impulsividade, dificuldade de concentração, etc.

13.º) Ação endócrina:

Inibem os glicocorticóides a secreção hipofisária da corticotrofina e da tireotrofina. Incrementam, por outro lado, a secreção e a liberação das gonadotrofinas e — o que é importante — interferem na produção da aldosterona.

14.º) Papel na síndrome geral de adaptação:

Na síndrome geral de adaptação, não só os glicocorticóides como os mineralocorticóides participam e influem, em sua instalação e desenvolvimento. Vamos abordá-la mais adiante.

2.º) Mineralocorticóides:

Os mineralocorticóides são produtos da "zona glomerular" da cortex suprarenal.

Tem os mineralocorticóides quase as mesmas características dos glicocorticóides — 21 átomos de carbono, com grupos metilo em C-10 e C-13 e uma cadeia lateral em C-17. Diferenciavam-se, entretanto, por não serem oxigenados em C-11. Por isso mesmo, eram chamados "desoxiesteróides" ou "des-oxicorticóides".

A, relativamente, recente descoberta da "aldosterona" modificou esse conceito, pois é ela oxigenada em C-11.

A principal ação dos mineralocorticóides se faz sobre o metabolismo mineral, daí sua denominação.

Até o reconhecimento e isolamento da aldosterona, praticamente, só se contava com a "desoxicorticosterona" ou "11-desoxicorticosterona" conhecida como "DOCA" ou "DCA". Não se considera, entretanto, a "DOCA" como um verdadeiro hormônio, pois, apesar de facilmente ser sintetizada, não se a encontra ou só se a acha em quantidades mínimas, no tecido glandular.

Depois da desoxicorticosterona, isolaram os autores a "11-desoxi-17-hidroxicorticosterona" ou "desoxicortisona". Apesar da "desoxicortisona" ter sido encontrada no tecido suprarrenal normal, é muito menos ativa que a "DOCA".

A aldosterona é considerada como um verdadeiro hormônio da glândula. Ela está contida na fração amorfa dos extratos suprarrenais, e, certamente, corresponde ao chamado "fator sódio".

A estrutura química da aldosterona é muito parecida a da corticosterona. Dela se diferencia por ter, em C-18, um grupo aldeído em vez de um grupo metilo. Não tem em C-17 o grupo hidroxilo, especial à cortisona e hidrocortisona.

Tem a aldosterona uma poderosa atividade no metabolismo eletrolítico. Determina a retenção de sódio — e, por consequência, indiretamente à da água — a dos cloretos e comanda a excreção renal do potássio. Não exerce a menor influência sobre o metabolismo dos hidratos de carbono.

Esboçando a ação dos mineralocorticóides, vemos que intervêm e influem no:

1.º) Metabolismo hidroeletrolítico:

A ação dos mineralocorticóides sobre os eletrólitos é, sem dúvida, a sua ação fundamental e a de mais alta significação. É uma ação direta e intensa, que mantém a homeostasia eletrolítica. Já sua influência sobre o metabolismo da água é indireta e condicionada pela retenção do sódio.

Quer na retenção do sódio, quer na excreção do potássio, a ação da aldosterona se faz ao nível dos tubulos renais, na sua parte proximal, aumentando a reabsorção sódica e diminuindo a excreção potássica.

Atuam também os mineralocorticóides na manutenção da filtração glomerular do plasma e regulam as diversas fases de distribuição eletrolítica, estabelecendo o equilíbrio entre plasma-líquido intersticial — líquido intracelular.

Assim, se aumentar a reabsorção do sódio, aumentam sua proporção no plasma e líquido intersticial e impedem a entrada do sódio no interior das células.

2.º) Ação próflogística:

São os mineralocorticóides favorecedores das reações inflamatórias e, por isso, são chamados de "proflogísticos". Tem, por consequência, uma ação nitidamente oposta à dos glicocorticóides. Eles estimulam a proliferação conjuntiva, favorecendo a fibroplasia e a esclerose.

3.º) Ação sobre as funções nervosas:

Também aqui a influência mineralocorticóide é oposta à glicocorticóide. Além de uma ação indireta através da retenção hidrosalina, os mineralocorticóides parecem exercer um efeito sedativo direto sobre as funções nervosas.

4.º) Papel na síndrome geral de adaptação:

Vamos estudá-la mais adiante.

3.º) Androcorticóides:

Os androcorticóides são produzidos pela "zona reticular" da cortex.

São compostos esteróides com somente 19 átomos de carbono, com grupos metilos em C-10 e C-13 e — o que os caracteriza — um grupo cetônico em C-17. Por isso, por terem esse grupo cetônico em C-17, são chamados "17-cetostereóides". Da própria cortex, foram isolados a "adrenosterona" a "androstenediona" e a "androstanediolona". Por outro lado, da urina foram isolados a "androsterona" e a "desidroisoandrosterona".

Outros 17-cetosteróides, sem atividade androgênica, se eliminam também pela urina.

A atividade androgênica dos esteróides corticais no homem não é bem conhecida. A "dehidroiso-androsterona" parece que estimula o desenvolvimento das reações psicológicas e sociais viris, principalmente durante a adolescência. Organicamente, estimularia a tricogênese sexual e ainda, metabolicamente, favoreceria a retenção do nitrogênio, com balanço positivo e formação tecidual.

Segundo a qualidade da ação dos androcorticóides, distinguem-se quatro efeitos principais:

- 1.º) efeito positivo sobre a taxa nitrogenica nos órgãos genitais e extra-genitais;
- 2.º) inibição da formação de gonadotropina hipofisária;
- 3.º) a ação antiestrógena;
- 4.º) efeito gestágeno (semelhante à ação da progesterona).

O efeito dos esteróides anabolizantes sobre a síntese das proteínas se realiza graças a dois processos principais:

- 1.º) aumento do conteúdo intracelular do ácido ribonucleico;
- 2.º) aumento do efeito de enzimas ativadores dos amino-ácidos.

Os androcorticóides são a fonte quase exclusiva dos 17-cetosteróides urinários na mulher e das duas terças partes no homem.

4.º) Estrocorticóides:

Os estrocorticóides parece que são produzidos pela zona reticular da cortex. São compostos esteróides com, somente, 18 átomos de carbono, com várias cadeias laterais cetônicas ou hidroxilos, unidas ao anel principal, e que determina, em grande parte, sua atividade fisiológica. A estrutura básica dos estrógenos se distingue da dos outros esteróides por ser o quinto anel benzenóide e faltar a união de um dos dois grupos metilo aos anéis de carbono.

O papel fisiológico próprio dos estrocorticóides não é conhecido, mas se conhece sua influência patológica — sintomas nítidos de feminização.

5.º) Fração amorfa:

A chamada fração amorfa representa de 80 a 90% do que hormonalmente não é cristalizável. Constitue, portanto, uma parte importantíssima, já que possui intensa atividade corticóide. Os outros 10 a 20%, extraídos do tecido suprarrenal, são os corticóides cristalizados, que descrevemos anteriormente.

A fração amorfa tem intensa atividade na manutenção da função renal, depois da adrenalectomia, embora não produza retenção de sódio nem de água.

A fração amorfa aumenta também a resistência orgânica aos tóxicos e na falência da circulação periférica (choque). Acelera, ainda, segundo muitos, o crescimento.

Por outro lado, não tem, a fração amorfa, a menor ação sobre o metabolismo dos hidratos de carbono, não possui efeito anti-insulínico nem acelera a involução do timo.

— — — —

Depois dessa análise sintética das suprarrenais e suas variadas e numerosas atividades fisiológicas, podemos compreender e saber porque as suprarrenais são indispensáveis à vida e porque elas são tão importantes na manutenção da saúde e do equilíbrio orgânico.

Depois dessa análise podemos também compreender e saber o papel que elas desempenham nos estados de doença e a influência que exercem na reação às agressões, às injúrias e aos insultos de qualquer natureza.

Mas as suprarrenais — apesar de sua importância vital — não agem nem atuam isoladamente: Elas fazem parte do conjunto endócrino e, mais ainda, do complexo neuro-endócrino. Sua atividade está entrelaçada com a das outras glândulas de secreção interna — em interrelação recíproca — e sofre a influência do sistema nervoso vegetativo.

Ao lado das funções que são inerentes a cada uma delas, as glândulas de secreção interna atuam em conjunto, regulando e presidindo os grandes processos da vida vegetativa, sob o controle e a influência vagosimpática (Ary Barcellos Ferreira).

Cumprir destacar — dentro desse intercâmbio operacional endócrino — as relações que existem entre suprarrenais e hipófise. A atividade hipófiso-suprarrenal é estreita, íntima e indissolúvel, tanto no estado fisiológico como no patológico. Elas, as duas glândulas endócrinas, não atuam separadamente, mas sempre conjunta e hormonalmente.

Embora se aceite a supremacia da hipófise, chamada "regente da orquestra endócrina", por excitar e regular a secreção das outras glândulas, não devemos esquecer que ela sofre o contra golpe

da ação que desencadeia. E, por isso, vê também regulada sua atividade, pela secreção hormonal, por ela provocada nas outras glândulas.

Há, ainda, um fato que deve ficar assinalado. É o de que a hipófise, apesar de sua proeminência e função diretora, não é totalmente imprescindível.

Como muito bem o faz notar Marañón, a "orquestra hormonal pode prescindir — como as orquestras muito perfeitas — do seu diretor".

Para o assunto em foco, nos interessa essencialmente, as relações entre a adenohipófise e as suprarrenais. E, no que se refere à adenohipófise, nos interessa a sua função de "integração dos sistemas endócrinos" e, em particular, o seu hormônio específico, que mantém o trofismo e estimula a secreção suprarrenal, isto é, a **corticotrofina** ou **ACTH** (adrenocorticotrofichormone).

A secreção suprarrenal é regulada pela ação estimulante da corticotrofina. Esta promove um conjunto de modificações na estrutura e na histoquímica suprarrenal. Um dos efeitos, mais fixo e imutável, é, sem dúvida, a redução constante do ácido ascórbico da cortex (método de medida da atividade do ACTH).

Quando falta a corticotrofina, a cortex suprarrenal se atrofia e sua secreção diminui consideravelmente, sem desaparecer de todo, porém. Por outro lado, como já o dissemos anteriormente, direta ou indiretamente, a suprarrenal, por seus hormônios, estimula, regula e controla a secreção corticotrófica da adenohipófise.

O conjunto funcional da corticotrofina e dos hormônios corticosuprarrenais constitui o importantíssimo "sistema hipofisossuprarrenal". Este sistema, caracterizado pela interdependência de ação, é vital para a manutenção da homeostase e do equilíbrio orgânico.

A corticotrofina estimula a atividade secretória de todas as zonas da cortex suprarrenal. Assim aumenta a secreção dos glicocorticóides (hidrocortisona e corticosterona) dos mineralocorticóides (DOCA) e dos androcorticóides.

Apesar de tal ação estimulante geral, é inegável que o efeito fundamental do ACTH é sobre a secreção dos glicocorticóides. E, por isso mesmo, há tanta si-

milidade de ação entre o hormônio adrenocorticotrófico e os glicocorticóides.

— — — —

Do conhecimento, atualmente inegável e indiscutível, da existência do sistema hipofiso-suprarrenal, se tiram implicações físico-patológicas de extraordinária importância clínica.

Desde Selye, em 1936, se sabe que toda agressão, injúria ou insulto dirigido contra o organismo, provoca imediatamente um estado de "stress". Tal estado de padecimento orgânico leva sempre à "**síndrome geral de adaptação**" e, muitas vezes, às "**enfermidades de adaptação**".

Dois características fundamentais marcam o estado de "stress" e a "síndrome geral de adaptação":

1.^a) a **gradação**, isto é, o desvio do normal mínimo (lindando com a saúde e sem manifestação clínica) até, por intensificação sucessiva, a anormalidade completa e a morte.

2.^a) a **inespecificidade**, isto é, a mesma reação com as mesmas manifestações e características, qualquer que seja o agente agressor, "o alarmogeno". Não há variação de qualidade, mas somente diferenciação quantitativa.

O que modifica a feição clínica do "stress" é que, à inespecificidade reacional orgânica geral, se soma, muitas vezes, a reação específica particular, determinada pelo agente agressor.

Há, assim, a seguinte sucessão de fatos:

- a) alarmogeno atuante.
- b) estado de "stress" (desvio da normalidade, do equilíbrio).
- c) síndrome geral de adaptação — reação orgânica de defesa, tendente a restabelecer o equilíbrio ameaçado ou rompido.

Se essa reação é anormal, desarmonica, insuficiente ou excessiva, produz-se o desequilíbrio definitivo, origem de estados patológicos de mais variada índole e natureza e constituem-se, então, "**as enfermidades de adaptação**".

A "síndrome geral de adaptação" compreende três fases:

- 1.º) a reação de alarme
- 2.º) a fase de resistência
- 3.º) a fase do esgotamento

1.º) A reação de alarme:

Constitue a primeira manifestação à agressão do alarmogeno. É ela formada por manifestações puramente passivas de lesões e manifestações ativas reacionais. Apresenta a reação de alarme duas etapas — a de choque e a de contrachoque — bem definidas sob o ponto de vista de agressão ao organismo e a reação subsequente deste, mas não tão bem definidas em seus aspectos clínicos, pois suas manifestações se entremesclam e confundem.

O choque, aqui, é, de acordo com a definição de Selye, "uma condição de lesão generalizada intensa, de desenvolvimento agudo".

O contrachoque é a conjugação reacional de todas as forças de defesa do organismo, procurando se contrapor, contrabalançar e neutralizar e vencer os efeitos maléficos do choque.

Por isso, suas manifestações são o oposto das produzidas pelo choque.

Esquemáticamente, podemos assim descrevê-las:

Choque

- 1) hipotermia
- 2) hipotensão
- 3) depressão do sistema nervoso
- 4) hipotonia muscular
- 5) transtornos de permeabilidade capilar e celular
- 6) hemoconcentração
- 7) desintegração tecidual generalizada (catabolismo- hiperproteinemia)
- 8) hipocloremia
- 9) hiperglicemia efêmera, seguida de hipoglicemia
- 10) hiperkalemia
- 11) acidose
- 12) hipovolemia
- 13) leucopenia — eosinofilia
- 14) oligúria
- 15) erosões gástro-intestinais (úlceras de Cushing)

Contrachoque

- 1) hipertermia
- 2) hipertensão
- 3) exaltação do sistema nervoso
- 4) hipertonía muscular
- 5) correção dos transtornos da permeabilidade
- 6) hemodiluição
- 7) reintegração tecidual
- 8) hipercloremia
- 9) hiperglicemia
- 10) hipokaliemia
- 11) alcalose
- 12) hipervolemia
- 13) leucocitose — eosinopenia
- 14) poliúria

2.º) A fase de resistência:

Caracterizada, segundo Selye, "pela soma de todas as reações gerais não específicas, provocadas pela exposição prolongada a alarmogenos, para as quais o organismo adquiriu adaptação".

O que se verifica nesta fase é um pouco semelhante ao que se passa na imunidade adquirida. A adaptação se faz e se estabelece, especificamente, em face do alarmogeno provocador, com ação prolongada. Por outro lado, tal adaptação se faz à custa da diminuição da resistência frente a outros estímulos.

3.º) A fase do esgotamento:

Selye define a fase de esgotamento como "a soma de todas as reações gerais não específicas, que se desenvolvem finalmente como resultado de sobreexposição a alarmogenos, frente aos quais se desenvolveu a adaptação que, ulteriormente, não pode ser mantida".

É a fase de exaustão orgânica, com perda de toda e qualquer capacidade de reação e de energia de adaptação.

Os mecanismos de defesa frente ao "stress" são, essencialmente, dois — os nervosos e os hormonais.

A nós interessa, de momento, unicamente, o mecanismo hormonal, representado pelo sistema ou eixo hipofiso-suprarrenal.

O estudo do "stress" exige, para a

defesa orgânica, uma maior liberação de hormônios corticais.

Essa maior liberação de hormônios corticais se faz através de um mecanismo complexo — em que sobressai a adenohipófise por escalão. Assim se descreve sucessivamente a interferência de:

- a) um escalão préhipofisário
- b) um escalão hipofisário
- c) um escalão suprarrenal
- d) um escalão periférico

Esquemática e sinteticamente, podemos descrever a intervenção de cada um destes escalões, da seguinte maneira:

1.º Escalão préhipofisário:

Provocado o estado de “stress” (por qualquer causa), o hipotálamo é excitado, por via neuro-humoral. Não se sabe, com certeza e segurança, quais os meios e por que via se excita o hipotálamo. Aceita a maioria dos autores a interferência da adrenalina, que vê aumentada sua concentração sanguínea, por descarga medular suprarrenal e porque se sabe que ela é o mediador simpático nos afastamentos do estado de normalidade. Alguns, lembram a histamina; outros, substâncias tóxicas, originadas no local lesado; outros, ainda, a deficiência de algum componente do meio interno consumido ou modificado pela ação do “stress”.

Para completar o escalão, pré-hipofisário, assinalem-se os influxos sensitivos e vegetativos.

2.º Escalão hipofisário:

A excitação dos núcleos hipotalâmicos leva (por intermédio de uma substância especial, conduzida pelos vasos porta-hipofisários) à reação da hipófise anterior. Dá-se, então, fundamentalmente, um aumento da secreção de ACTH e subseqüente descarga sanguínea e, secundariamente, uma descarga de somatotrofina.

A descarga de ACTH é indispensável, a de somatotrofina pode faltar. Para que a resposta hipofisária seja boa e adequada, é necessário que as outras glândulas de secreção interna (sem falar nas suprarrenais, que são o outro escalão obri-

gatório) principalmente a tireóide, estejam em boas condições fisiológicas.

Fato curioso e que merece ser assinalado é que, o aumento de secreção corticotrófica e somatotrófica leva à uma diminuição dos outros hormônios anterohipofisários (tirotrófina, gonadotrofinas, etc.). É o chamado desvio hipofisário do “stress”, exteriorização da reação orgânica lógica e natural. No momento de perigo, tôdas as forças e tôda a atividade se congregam para realizar o que é útil e necessário à defesa do organismo, mesmo com prejuízo passageiro e momentâneo das outras funções.

3.º Escalão suprarrenal:

A descarga de ACTH estimula a cortical suprarrenal, que se altera estrutural e funcionalmente, lançando, na torrente sanguínea, os corticóides necessário — glico e mineralocorticóides.

Esses hormônios são absolutamente necessários à boa e exitosa defesa orgânica, aumentando a resistência ao “stress” e assegurando a homeostase.

4.º Escalão periférico:

É representado por todos os fatores periféricos — meio interno, membranas e, em última instância, todos os órgãos e sistemas — que asseguram uma resposta adequada às reações anteriores.

O aumento certo e equilibrado dos hormônios hipofisários e corticais suprarrenais — corticotrofina e somatotrofina de um lado e glicocorticóides e mineralocorticóides de outros — e a resposta também certa e equilibrada dos efetores periféricos garante o desenvolvimento da “síndrome geral de adaptação” e o restabelecimento do equilíbrio orgânico. Por outro lado, quando a descarga hormonal ou a resposta periférica se afasta dos limites normais, se apresenta desarmônica, desproporcionada, assistimos à produção de um estado de desequilíbrio, que leva às chamadas “doenças de adaptação”.

*

* *

O conhecimento e o reconhecimento de todos êsses fatos, que acabamos de passar em revista — importância e atividade das suprarrenais, sua interferência nos processos orgânicos vitais, quer no estado fisiológico como no patológico, sua ligação estreita e íntima com a hipófise e seu papel na defesa do equilíbrio do organismo, da saúde e da vida — levaram, automaticamente, à “CORTICOTERAPIA”.

Indecisa, tateante, em seus primeiros passos, foi a “corticoterapia” ganhando corpo e segurança, até alcançar a alta significação que hoje tem.

Tem sido tantos e tão grandes os benefícios da “corticoterapia”, que, sem exagero, se pode falar na “era corticóide” da Medicina contemporânea.

Os hormônios corticais constituem os mais revolucionários agentes medicamentosos da Medicina atual (Ennio Barcellos Ferreira — 1961) (7). Tem as mais amplas indicações na terapêutica moderna. Sem, na maior parte das vezes, constituir tratamento causal, a corticoterapia propicia melhores e mais adequadas condições para se desenvolver a ação específica de outros medicamentos (7). “Ele penetrou em todos os ramos da Medicina, promovendo a cura de alguns estados mórbidos, favorecendo e potencializando a ação de farmacos específicos, prolongando, em certos casos, a vida do indivíduo, atenuando seus sofrimentos e suas dores, tornando-o mais eufórico e mais confiante e melhorando seu estado geral”. (Ennio Barcellos Ferreira — 1961) (7).

Mas, não é impunemente que se maneja a corticoterapia.

Ao mesmo tempo que se faz a exaltação dos benefícios inestimáveis que ela traz, não se pode deixar de assinalar os **malefícios** que ela é capaz de produzir, mesmo quando correta e cientificamente aplicada.

Ela é capaz de mascarar a exteriorização sintomatológica e clínica de numerosos e variados estados mórbidos. Ela é capaz de intervir, prejudicando a reação orgânica e ela é até mesmo capaz de levar o indivíduo à morte, pelas alterações e doenças que pode provocar.

Entramos, então, verdadeiramente, no estudo da “**Iatrogenia no curso da corticoterapia**”.

É relativamente grande a incidência da iatrogenia no curso da corticoterapia. E isso é devido ao uso e mais ainda ao abuso que se vem fazendo dos corticoesteróides, especialmente dos glicocorticóides naturais ou sintéticos.

A cortex suprarrenal produz, como vimos, três grupos de hormônios, que nos interessam, essencialmente, como clínicos: os glicocorticóides, os mineralocorticóides e os androcorticóides. Todos êstes três grupos de hormônios são empregados na terapêutica e todos êles são capazes de provocar “**manifestações e doenças iatrogênicas**”.

É claro que, por suas propriedades, por suas indicações e por seu emprêgo, não apresentam êles a mesma incidência iatrogênica. Enquanto os mineralo e os androcorticóides têm indicações limitadas e precisas, pouco uso clínico, os glicocorticóides adquirem uma amplitude de indicações terapêuticas verdadeiramente notável. A glicocorticoterapia penetrou, praticamente, em todos os ramos e especialidades da Medicina tendo seu uso superado, sem comparação possível, os dos mineralo e androcorticóides. Por outro lado, a intensa e ampla atividade glicocorticóide, como vimos, ultrapassa também de muito a dos outros corticoesteróides e cria maiores condições para a iatrogenia.

Por sua proeminência, vamos encarar, em primeiro lugar e mais detalhadamente, a iatrogenia na glicocorticoterapia, dedicando menor espaço à iatrogenia mineralo e androcorticóide.

Como regra geral, pode-se afirmar que as ações iatrogênicas da corticoterapia decorrem:

- a) de acesso de dose corticoesteróide
- b) de excesso de duração de tratamento
- c) de excesso de dose e de duração conjuntamente
- d) de excesso de repercussão de ação global ou de uma das ações parciais do corticóide utilizado
- e) de suspensão brusca da administração de corticoesteróide.

Ainda como regra geral, me parece

muito importante estabelecer uma distinção entre o que vou chamar de:

- 1) manifestações iatrogênicas
- 2) doenças iatrogênicas

Para mim — iatrogênicamente falando — nem tudo o que ocorre da administração dos corticosteróides constitui “doença iatrogênica”.

Muitos dos efeitos maléficos, nocivos ou prejudiciais da corticoterapia, são simples “manifestações iatrogênicas”.

Tornando mais claro meu pensamento, vou procurar conceituar e definir o que considero “manifestação iatrogênica” e o que admito como “doença iatrogênica”.

Desde logo, quero assinalar um fato e uma atitude, muito expressivos da douta “Comissão Diretiva” deste “8.º Congresso Internacional de Medicina Interna”, que mostra que sua orientação e seu pensamento devem afinar e coincidir com o meu.

No terceiro tema oficial, por eles denominado “Enfermidades iatrogênicas”, encontramos sub-temas que dão, realmente, a idéia de **doença** — como hepatopatias, cardiopatias, hemopatias, etc. — e sub-temas, em que se sente o cuidado de usar uma expressão, mais geral e sem compromisso formal — como êsse que estamos tratando e outros ainda — iatrogenia no curso da corticoterapia, iatrogenia por radiações, por farmacos, etc., etc., — que sugerem, expressivamente, a necessidade de considerar que nem tudo é “doença”, mas alguma coisa é pura “manifestação”.

Não nos devemos esquecer, por outro lado, que já Selye, tratando dos transtornos do mecanismo da “síndrome geral de adaptação”, que podem determinar estados patológicos, assim os classificava:

- 1.º) um excesso ou uma deficiência absoluta dos hormônios (corticotrofina, somatotrofina, corticóides) produzidos durante o “stress”;
- 2.º) um excesso ou uma deficiência absolutos da quantidade desses hormônios “retida ou fixa-

da” ** por seus órgãos efetores durante o “stress”;

- 3.º) uma desproporção na secreção relativa (ou na fixação) durante o “stress”, dos vários hormônios antagonistas: corticotrofia e glicocorticóides por um lado e somatotrofina e mineralocorticóides pelo outro;
- 4.º) produção de alterações metabólicas pelo “stress”, que alteram a resposta normal do órgão efector aos hormônios de adaptação (ação condicionante) ***;
- 5.º) finalmente, não se deve esquecer que ainda que o sistema hipófiso-suprarrenal desempenhe um papel proeminente na “síndrome geral de adaptação”, outros órgãos que participam da síndrome (sistema nervoso, fígado, rim, etc.), podem responder anormalmente e ser causa de “enfermidade de adaptação”.

*
* *

Recordando êsses conceitos de Selye, pode-se compreender, sem esforço, como nem tôdas as “manifestações iatrogênicas” são “doença”.

Bastaria que um dos efetores periféricos funcionasse mal, recebesse mal a carga hormonal administrada, retendo-a ou fixando-a excessivamente, para que surgissem manifestações corticóides, por excesso.

Bastaria que a carga hormonal administrada estabelecesse uma desproporção, séria e nítida, com os hormônios antagonistas, para que se concretizasse a possibilidade de manifestações corticóides, por excesso.

Bastaria que, em consequência de alterações metabólicas ou mesmo estruturais, determinadas pelo “stress”, modificasse, de maneira efetiva, a resposta de efector, para que a carga hormonal administrada produzisse uma “doença iatrogênica”.

** — o grifo é nosso.
*** — idem, idem.

E, finalmente, bastaria que alguns dos outros órgãos, que participam da "síndrome geral de adaptação" (sistema nervoso, fígado, rins, etc.), estivesse "doente", para que a carga hormonal administrada provocasse uma "doença iatrogênica".

Esses são os fundamentos, que me levam a distinguir na "iatrogenia por corticóides", os dois tipos de malefícios — as "manifestações iatrogênicas" e as "doenças iatrogênicas".

Agora, então, posso definir as duas exteriorizações iatrogênicas da corticoterapia como as entendo:

1.º) Manifestação iatrogênica:

É a exteriorização excessiva das ações e dos efeitos naturais dos corticóides.

2.º) Doença iatrogênica:

É a exteriorização de um quadro clínico bem definido e independente da enfermidade em tratamento, uma verdadeira doença superajuntada, conseqüente à terapêutica hormonal administrada.

Citarei, como exemplos de "manifestações iatrogênicas":

- a) **acidentes metabólicos** — edema, por retenção hidrosalina, perda potássica por diabetes potássica, por esgotamento do capital potássico celular; hiperglicemia; obesidade por aumento do apetite, etc.;
- b) "**acidentes de rebote**" — retôrno de uma enfermidade pela suspensão do tratamento corticóide;
- c) **acidentes neurológicos e psiquiátricos** — miastemias, hipokalêmicas, mudanças de caráter (excitabilidade, insônia, euforia, etc.);
- d) **acidentes endócrinos** — acne, hirsutismo, alopecia (andro e glicocorticóides).

Também, como exemplos de "doenças iatrogênicas", citarei em conjunto:

- a) **doenças infecciosas:** bacteriana, tuberculose e viral;
- b) **doenças digestivas:** úlceras ou ulcerações gástro-intestinais, he-

morragias digestivas, perfurações viscerais;

- c) **doenças endócrinas e metabólicas:** síndrome de Cushing, diabetes açúcarado, insuficiência suprarrenal (pela supressão brusca da corticoterapia), obesidade endócrina, osteoporose com, às vezes, fraturas espontâneas, etc.;
- d) **doenças neurológicas e psiquiátricas:** psicose do tipo depressivo ou de excitação, miopatias de tipo atrofico, etc.;
- e) **doenças outras:** muito mais raras — comprovadas, às vezes, e atribuídas à corticoterapia — hipertensão arterial (mineralo e glicocorticóides) trombozes arteriais e venosas, lesões miocárdicas, cataratas, litíase úrica, esteatonecrose pancreática, púrpura e acidentes do tipo alérgico, retardos de crescimento, glomerulite aguda, cabelos enrolados, poliartrite nodosa, etc.

Por essa simples citação, se vê como é vasta, numerosa e, às vezes, grave e até mortal, a "iatrogenia no curso da corticoterapia".

Manifestações puras e simples, sem maior gravidade, na quase totalidade dos casos, o que cedem com a interrupção do tratamento ou a diminuição das doses.

E **doenças**, quase sempre graves, capazes de levar à morte. Elas não costumam ceder, tão simplesmente, com a interrupção do tratamento corticóide e exigem, muitas vezes, terapêuticas enérgicas e prolongadas, cuidados especiais e, até, intervenções cirúrgicas arriscadas.

Deixam as "doenças iatrogênicas" por corticoidoterapia, muitas lesões e sequelas irreparáveis.

— — — —

Vamos, agora, estudar os exemplos citados das "manifestações e doenças iatrogênicas" da corticoterapia.

Para maior clareza de exposição e de compreensão, vamos analisá-las, separadamente, de acôrdo com o grupo hormonal, que as produz.

Em primeiro lugar, abordaremos a iatrogenia por glicocorticóides e, depois, sucessivamente, a por mineralocorticóides e androcorticóides.

— — — —

I — IATROGENIA NA GLICOCORTICOIDOTERAPIA

“Com a teoria de Selye, as descobertas de Kendall e sucessores e as observações príncipes de Hench, teve início a era cortisonica da Medicina contemporânea” (Ennio Barcellos Ferreira) (7).

Da indicação antireumática inicial, foi se ampliando cada vez mais o uso e o emprêgo dos glicocorticóides. Do tratamento de enfermidades crônicas, passaram êle a ser usados também nas doenças agudas e, até mesmo, em acidentes alarmantes. O seu emprêgo nas emergências clínico-cirúrgicas, levou-os ao domínio da Medicina de urgência.

— — — —

A iatrogenia no curso da glicocorticoidoterapia não tem a mesma significação e a mesma expressão clínica e estatística em todos os casos. Não a tem nos tratamentos prolongados e arrastados das enfermidades crônicas e no tratamento rápido, breve, das emergências agudas. A brevidade de emprêgo nos casos agudos, de urgência, diminui, em muito, a possibilidade dos efeitos nocivos.

Também, na atualidade, os acidentes iatrogênicos são muito menos numerosos. A renovada utilização de novos produtos sintéticos contornou, em muito, o aparecimento e a incidência dos efeitos colaterais nocivos e das manifestações e doenças iatrogênicas.

Pontualizando o que acabamos de dizer, tem-se que considerar dois aspectos no equacionamento do problema estatístico: a “frequência de conjunto” e o “risco comparativo dos diferentes glicocorticóides” (J. M. Müller — 1963) (23).

a) Frequência de conjunto:

De acôrdo com as estatísticas de Coste y Vignon, encontram-se:

1.	acidentes digestivos	36%
2.	acidentes ósseos	16%
3.	hipertensão arterial	12%
4.	diabete açúcarada	5%
5.	aumento de pêso de 10 quilos ou mais	65%
6.	acidentes infecciosos ...	7%
7.	transtornos psíquicos ..	2%
8.	morte por supressão do corticóide	4%
9.	morte por colapso	2%
10.	mortalidade global	9%

Êsses dados se referem a tratamentos prolongados.

Há certos acidentes, que podem aparecer em todos os casos (digestivos, infecciosos, psiquiátricos) e há outros que são o apanágio dos tratamentos prolongados.

Há, também, certos acidentes — os chamados acidentes de “desmame” — que costumam aparecer, principalmente, depois de parada de longos tratamentos, mas, às vêzes, surgem, igualmente, após tratamentos breves, de duas a três semanas (fenômeno de rebote e insuficiência suprarrenal aguda).

b) O risco comparado dos diversos glicocorticóides:

Êste risco existe em função das várias propriedades do hormônio natural e assim deve ser encarado.

O risco da retenção hidro-salina, por exemplo, que era muito freqüente — para não dizer constante — com a cortisona e a hidrocortisona, reduziu-se bastante com a delta hidrocortisona, mais ainda, com a metildeltahidrocortisona e quase totalmente com a triamcinolona.

Para as outras atividades metabólicas não há, praticamente, nenhuma diferença entre a cortisona e os derivados sintéticos modernos.

A ação anti-inflamatória está consideravelmente reforçada na delta-hidrocortisona e, principalmente, na dexametasona. Mas, para contrapor-se a êsse efeito benéfico, tem os novos corticóides sintéticos uma potente ação frenadora maléfica sobre as suprarrenais, e que os torna particularmente perigosos na supressão brusca de um tratamento. São os lactantes os mais sensíveis a essa influência maléfica.

A ação ulcerogena é muito mais nítida com a hidrocortisona que com a cortisona. E, em comparação com os derivados sintéticos, nada ainda se conseguiu estabelecer (J. M. Müller — 1953) (23).

A diferente repercussão dos tratamentos prolongados e dos tratamentos breves, é toda uma questão de dose e de tempo.

Reside no fato de, nos primeiros, utilizarem-se doses elevadas, não fisiológicas, que se estendem por longos tempos; nos segundos, doses que não alcançam o nível dos primeiros, pela fugacidade de emprego, pela brevidade do tempo.

O emprego terapêutico dos glicocorticóides obedece a dois critérios distintos, conforme a finalidade que se almeja (Ennio Barcellos Ferreira) (7):

1.º) **Terapêutica local:**

Injeções intra ou periarticulares, injeções nas serosas, uso tópico na pele ou nas mucosas.

2.º) **Terapêutica geral ou sistêmica:**

- a) **substitutiva** — com a finalidade de corrigir o déficit hormonal da cortex (primitivo ou secundário) administrando doses supletivas, fisiológicas de glicocorticóide;
- b) **farmacodinâmica** — em que se procura, com a utilização de doses elevadas de glicocorticóides, desenvolver nos tecidos os diversos efeitos de sua atividade. Suprimem-se, assim, os sintomas de um grande número de afecções.

repetir as injeções a intervalos curtos (mais ou menos 3 horas também) (Ennio Barcellos Ferreira) (7).

— — — —

Depois dêse estudo sintético da iatrogenia glicocorticóide, façamos, agora, o seu estudo analítico.

E, para isso, vamos nos basear no desvirtuamento das ações e dos efeitos dos glicocorticóides. Tal desvirtuamento, não o esqueçamos, e mesmo já o assinalamos páginas atrás, obedece a certas condições — excesso de dose ou de duração do tratamento (atuando isolada ou conjuntamente), excesso de repercussão da ação glicocorticóide e suspensão brusca do tratamento — que podem num certo sentido e, pelo menos em parte, ser controladas, corrigidas e evitadas.

1) **Iatrogenia decorrente da ação antiflogística.**

Como antiflogísticos, os glicocorticóides inibem os processos reacionais do organismo, frenando a formação de anticorpos e, sobretudo, reduzindo as barreiras conjuntivas.

Aumenta-se, assim, a gravidade das infecções por bactérias e por vírus — pré-existentes ou intercurrentes — e se favorece a saída de germens, até então enquistados.

Este grupo é, sem dúvida, o que dá maior número de acidentes, incidentes e malefícios e também os mais graves e mortais.

Em três grupos, seguindo a J. M. Müller 1963 (23), podemos distribuir os acidentes, incidentes e malefícios iatrogênicos da glicocorticoterapia, ligados à ação antiflogística.

- A) acidentes infecciosos
- B) acidentes de rebote
- C) acidentes digestivos

A) **Acidentes infecciosos:**

Podem ser divididos em:

- 1) risco bacteriano
- 2) risco tuberculoso
- 3) risco viral

A terapêutica geral se administra por via oral, por via intramuscular e por via intravenosa. Habitualmente, reserva-se a via intravenosa para as indicações de urgência. Por via oral, a absorção é por demais lenta, levando de 24 a 48 horas para alcançar seus níveis sanguíneos mais elevados. Por outro lado, a via intravenosa permite uma atuação imediata. Como, porém, sua eliminação também é rápida (50% em 3 horas) é necessário

1 — Risco bacteriano:

É, acima de tudo, representado pelo aparecimento de uma infecção intercorrente. Tal acidente constitui uma complicação muito séria e adquire, às vezes mesmo, uma evolução fulminante. Sua gravidade se torna maior, por evoluir, muitas vezes, silenciosamente. Concorre para isto a diminuição da resistência e do poder reacional do organismo e o aumento da virulência dos germens.

Em 15 casos da estatística de Allonby, houve 2 mortes.

A possibilidade sempre existente do aparecimento de uma infecção intercorrente, exige observação cuidadosa dos doentes sob glicocorticoterapia, para surpreender os mínimos sinais do mal — decaimento, abatimento, delírio, taquicardia são os sinais gerais que podem nos pôr na pista. A febre, na maioria dos casos, não traduz o estado infeccioso.

Numa situação dessas, duas são as indicações terapêuticas formais: continuação e, até mesmo, intensificação da glicocorticoterapia — principalmente se houver tendência à queda da pressão arterial — e administração de antibióticos adequados e suficientes.

O perigo da complicação infecciosa não implica na obrigatoriedade da antibioticoterapia de proteção, profilática. Esta só se faz nos portadores conhecidos de germens (febre reumática, por exemplo) e naqueles em que se sabe da existência de um foco infeccioso, mesmo inativo (foco dentário, prostático, amigdalano, vesicular, etc.).

São sobretudo as terapêuticas locais, especialmente as injeções intra-articulares, as que agravam o risco bacteriano. São essas também as que, verdadeiramente, exigem uma cobertura profilática com antibióticos.

Em nossa casuística, vimos poucos casos de complicação infecciosa, que não tem significação estatística. Isso se explica, pelo cuidado, que sempre tivemos, em nos acobertar com a antibioticoterapia, toda vez que suspeitávamos de um possível foco infeccioso.

2 — O risco tuberculoso:

Existe sempre, sem sombra de dú-

vida. Por isso, todo cuidado é pouco, quando se indica a glicocorticoterapia. Há necessidade de um exame cuidadoso prévio — clínico, radiológico e laboratorial — para desvendar qualquer estigma de tuberculose.

A administração de glicocorticóides não só pode despertar uma tuberculose latente e tórpida, como reviver uma tuberculose, aparentemente, bem curada.

Isso não implica na prescrição da corticoterapia no tuberculoso (não estamos falando especificamente da corticoterapia da tuberculose). Há, bastantes vezes, necessidade de dar glicocorticóides para um tuberculoso, em situações não tuberculosas, que assim o exigem. Então, é imprescindível fazer a cobertura com a antibioticoterapia antituberculosa simultânea.

3 — O risco viral:

Tem tanta importância como o bacteriano e o tuberculoso. Talvez, mesmo, tenha mais importância e significação, por nos encontrarmos desarmados em face das viroses, por não termos cobertura terapêutica.

Complicações fatais da vacina anti-variolica, exaltação catastrófica da virulência em casos de varicela, de herpes (principalmente corneano) e de tracoma, tem sido assinaladas e verificadas.

Uma menção especial merece a "hepatite epidêmica", pela tendência de muitos autores de tratá-la sistematicamente com glicocorticóides. Não se justifica, na realidade, tal orientação. A ação favorável dos glicocorticóides é estatisticamente discutível e tem sido assinaladas agravações, reincidências e complicações sérias (em particular, neurológicas).

B) Acidentes de rebote:

Caracterizam-se pela recrudescência, às vezes explosivas da doença, quando suspenso o tratamento. Tais acidentes são apanágio exclusivo das doenças inflamatórias. É um destaque todo especial, deve ser feito, para a febre reumática.

Quase sempre, a recrudescência aparece quando a febre reumática revestira uma forma severa, um curso longo e o

tratamento prolongado fôra interrompido, mais ou menos, bruscamente. Impõe-se, nesses casos, a retomada enérgica da terapêutica corticóide. Embora, na maioria dos casos, se consiga o domínio da recrudescência, às vezes a reprise é fatal.

C) Acidentes digestivos:

Constituem talvez a maior, a principal e a mais grave das complicações da glicocorticoterapia. São, às vezes, mortais e, de qualquer forma, quase sempre imprevistas e dramáticas. São além disso, dos mais freqüentes.

Trata-se de **úlceras** ou **ulcerações**. Na maioria dos casos, são gastro-duodenais mas podem localizar-se em qualquer ponto do intestino — delgado ou grosso e, até mesmo, na vesícula.

Sob três aspectos ou tipos, podem se apresentar as **úlceras** ou **ulcerações digestivas corticoterápicas**:

- 1) úlcera típica
- 2) grandes ulcerações planas
- 3) focos enfartóides múltiplos

1) Úlcera típica:

Muito mais vezes gástrica que duodenal e que pode se complicar tanto de hemorragia como de perfuração.

2) Grandes ulcerações planas:

Em número de três ou quatro e que se diferenciam da "úlcera típica por não apresentarem orla edematosa periférica nem tecido escleroso". Por outro lado, podem também sangrar e perfurar.

3) Focos enfartóides múltiplos:

Determinam necrose superficial da mucosa sem atingir a "muscularia mucosa".

Tais focos predominam ao nível do antro, mas pode difundir-se por todo o estômago e até alcançar o delgado.

Por sua difusão e natureza, sangram com facilidade, mas, por sua superficialidade, não levam à perfuração.

É, indiscutivelmente, a atividade

anti-inflamatória dos glicocorticóides, a responsável pelo aparecimento dessas lesões ulcerosas (o que é, de resto, próprio de toda medicação anti-inflamatória, como a aspirina ou a fenilbutazona). Todos os glicocorticóides são capazes de determinar esta doença iatrogênica, mas são mais ulcerígenos os modernos produtos, como a dexametasona, mais potentes como anti-inflamatórios.

O mecanismo íntimo da ação anti-inflamatória é ainda mal conhecido. O estímulo da secreção clorhidropeptica, com aumento da acidez, não é mais aceito. Admite-se antes um ataque direto das células, de natureza trófica (em que o papel das perturbações vasculares é provável), com uma diminuição da secreção protetora do mucus.

O papel do terreno, da predisposição, é também reconhecido e aceito sob o ponto de vista etiológico. A corticoterapia pode não só provocar uma úlcera como também despertar uma doença ulcerosa e pôr em evidência o terreno ulceroso. Daí a necessidade de, antes de administrar glicocorticóides, fazer uma boa anamnese retrospectiva, pessoal e familiar e até mesmo um exame clínico e radiológico apurado.

A aceitação da predisposição ulcerosa não exclue totalmente a possibilidade de que a corticoterapia possa, realmente, provocar uma úlcera.

As doses altas e os tratamentos prolongados são naturalmente, mais determinantes do aparecimento da úlcera.

O acidente ulceroso é muito mais freqüente nessas duas circunstâncias. Entretanto, isso não impede que, às vezes, logo no início do tratamento, com doses ainda pequenas, se veja a eclosão do acidente iatrogênico.

O quadro clínico é muito mais variável. Ele oscila entre a completa latência e a síndrome ulcerosa típica, com perturbações dispépticas — especialmente a pirose — entremeadas. A síndrome ulcerosa é, sem dúvida, a tradução mais freqüente.

A hemorragia e a perfuração são as mais temíveis complicações. Podem surgir, inopinadamente, brutalmente, sem pródromos. As vezes, a hemorragia é precedida por pequenos sinais premonitórios. A perfuração é, muitas vezes, lar-

vada, sem os grandes sintomas que a caracterizam, mascarados que são pela corticoterapia.

A hemorragia não exige, por mais abundante que possa ser, a indicação cirúrgica. E, não exige, porque a difusão das lesões torna, praticamente, impossível a hemostasia cirúrgica.

Não é fácil esquematizar uma atitude terapêutica, em face dos riscos digestivos da corticoterapia. A orientação é muito pessoal e varia um tanto diante de cada caso particular.

Assim, por exemplo, se há, somente, antecedentes ulcerosos — pessoais ou familiares — e a corticoterapia é imperativa e bem tolerada, recomenda-se uma vigilância estrita, clínica e radiológica. Agora, se o doente apresenta “manifestação dolorosa”, três eventualidades podem se apresentar:

- a) as manifestações dolorosas não são típicas de úlcera e a radiografia é normal: pode-se prosseguir com a glicocorticoterapia sob vigilância redobrada e com cobertura protetora do estômago (anti-ácidos, anti-colinérgicos);
- b) as manifestações dolorosas não são típicas de úlcera, mas a radiografia é sugestiva ou característica de úlcera: suspensão imediata da corticoterapia;
- c) as manifestações dolorosas são clinicamente, típicas de úlcera e, então, mesmo com radiografia normal, impõe-se a suspensão da terapêutica glicocorticóide.

É claro que, diante de uma hemorragia ou perfuração, o tratamento corticóide deve ser suspenso de imediato.

As coisas se tornam mais difíceis e complicadas, quando a **hemorragia sobrevém num cirrótico tratado com corticóides**. A dificuldade está em estabelecer a causa exata da hemorragia — se é ulcerosa ou, realmente, cirrótica. E a indecisão se explica, já que se sabe que, estatisticamente, há uma grande frequência de ulcerações digestivas na cirrose, fora de toda terapêutica corticóide.

A conduta sobre a interrupção do tratamento, nesses casos, depende da feição clínica e do resultado radiológico, de

acôrdo com as três eventualidades assinaladas acima.

Minha experiência neste grupo é digna de nota e conta mesmo com três casos fatais.

Confirmando as considerações acima, posso afirmar que os acidentes hemorrágicos adquirem, às vezes, uma real gravidade. A hemorragia é, às vezes, discreta, mas em certos casos, é copiosa e abundante, levando ao quadro da anemia aguda e à morte. A melena é sua forma mais comum de exteriorização. Muito menos vezes, se observa também a hematemesa. Ao lado da supressão do corticóide, o tratamento limitou-se à reposição da volemia, por transfusões de sangue fresco. Claro que medidas complementares, visando o choque, são postas em execução.

A perfuração intestinal levou à morte dois pacientes. Ela surgiu sem prodromos, sem qualquer sinal de alarma. Num dos casos, a dor abdominal violenta, sem localização precisa, foi logo seguida de estado de choque e morte.

A autópsia mostrou ulcerações no delgado, perfuradas. O tratamento corticóide datava de meses, por poliarterite nodosa.

O outro caso — artrite reumatóide (PCE) — foi larvado, com discretas dores abdominais e mau estado geral. A intervenção cirúrgica mostrou uma úlcera perfurada do duodeno, isolado, por aderências, do resto da cavidade peritoneal. A paciente morreu no segundo dia do pós-operatório. O tratamento datava, também, de muitos meses.

A vivência de tais complicações traz a convicção de que todo tratamento glicocorticóide necessita de uma vigilância constante, cuidadosa e ativa, apesar da aparente inocuidade. Por outro lado, me convence de que não há, realmente, sinal patognomônico e que, muitas vezes, nos surpreende a brutalidade e o imprevisto do acidente.

2) Iatrogenia decorrente da atividade endócrina.

A iatrogenia de natureza endócrina é também muito importante sob o ponto de vista clínico. Ao lado de “**manifestações iatrogênicas**”, sem maior gravidade

mas, relativamente, sérias, encontram-se “doenças iatrogênicas”, sumamente graves e, até mesmo, mortais.

A causa de tais acidentes reside ou na supressão brusca do tratamento ou na duração muito prolongada do mesmo.

1.º) Indiscutivelmente, a supressão brusca do tratamento é a responsável pelos maiores, mais graves e mortais acidentes.

E isso é perfeitamente compreensível, já que o efeito da administração dos glicocorticóides obedece à lei geral da farmacologia da hormonoterapia.

A administração de um hormônio qualquer leva ao estado de repouso a glândula que normalmente o secreta e, também, ao mesmo estado de repouso ou inatividade, o sistema que fisiologicamente a estimula. Essa ação repousante da corticoterapia é muito precoce — já se verifica aos 10 primeiros dias — e muito lenta em recuperar-se. E essa influência é tanto mais acentuada, quanto mais longo fôr o período de tratamento.

Em caso de supressão brusca da hormonoterapia, fica o paciente, praticamente, na situação provisória de um suprarrenalectomizado, com tôdas as suas graves conseqüências — insuficiência suprarrenal aguda, choque, prêsa fácil de infecções intercorrentes, etc., etc...

Dessas considerações, decorrem duas normas de conduta imperativas:

- a) não interrupção brusca de um tratamento glicocorticoide, mas supressão lenta e por etapas, com diminuição progressiva da dose;
- b) injeções de ACTH intercaladas no curso de um tratamento prolongado com corticóides, a fim de prevenir, contornar e evitar a aplasia total das suprarrenais. Aconselha-se, uma vez por semana, a administração de ACTH em injeção endovenosa.

Alguns autores completam a indicação do ACTH com andrógenos e vitamina C.

2.º) Dentro, ainda, desse grupo iatrogênico da atividade endócrina, é preciso salientar o possível aparecimento de uma “síndrome de Cushing”, com todo o

seu quadro clínico — face de lua cheia (moon face) hirsutismo, estrias cianóticas, hipertensão arterial, hiperglicemia, osteoporose, obesidade troncular, etc. — que impõem a suspensão do tratamento.

Quando a “síndrome de Cushing” é incompleta e os distúrbios não muito acentuados — hirsutismo facial, alopecia, obesidade moderada — conseqüência de uma certa atividade do tipo androide dos glicocorticóides — a diminuição da dose pode ser suficiente para a regressão do acidente.

3.º) Em crianças, com o organismo em pleno desenvolvimento, pode-se observar uma **parada de crescimento**. Naturalmente, são os tratamentos prolongados os responsáveis por esse acidente.

Explica-se tal “parada de crescimento”, por inibição, pelos glicocorticóides, do hormônio somatotrófico hipofisário e também por sua ação antianabólica no metabolismo proteico.

O efeito dessa “manifestação iatrogênica” é reversível em função da dose por m² de superfície corpórea. De um modo geral, suspende-se o tratamento.

3) Iatrogenia decorrente da atividade metabólica.

A iatrogenia decorrente da atividade metabólica dos glicocorticóides tinha uma grande significação e uma alta frequência nos primeiros tempos da glicocorticoterapia. Hoje, entretanto, com os novos preparados sintéticos, o melhor conhecimento de aplicação dos glicocorticóides (doses, duração do tratamento) e a utilização de medidas, produtos ou drogas que neutralizam ou se opõem à ação dos hormônios, diminuiu, em muito, a frequência e a magnitude desses acidentes. Entretanto, eles são possíveis e devem ser conhecidos. Na maioria dos casos, trata-se simplesmente, de “manifestações iatrogênicas”, mas podem-se também se observar “doenças iatrogênicas”.

Decorrem os acidentes da ação metabólica dos glicocorticóides sobre o metabolismo dos hidratos de carbono, das proteínas, das gorduras e dos eletrólitos.

1.º) A ação hiperglicemiante dos glicocorticóides se exerce por restrição no aproveitamento periférico da glicose e por estímulo central da neoglucogênese.

A consequência disso é a elevação da taxa de glicose sanguínea — a hiperglicemia. Tal elevação é particularmente evidente nos cirróticos com deficit funcional hepático, como é claro e lógico.

Aceita-se, com muita razão, que os glicocorticóides não induzem a um estado de diabete permanente. A diabete açucarada verdadeira, pela corticoterapia, só aparece se o indivíduo é um “pré-diabético”. Daí a contra-indicação dos glicocorticóides no diabético comprovado e nos pré-diabéticos descobertos. Daí, logicamente, a necessidade de um exame clínico prévio (anamnése cuidadosa e curva glicêmica).

Todos os glicocorticóides — naturais e sintéticos, antigos e modernos — exercem igualmente a mesma ação hiperglicemiante. São todos, portanto, contraindicados nos diabéticos e nos pré-diabéticos. A glicosúria pelos glicocorticóides é excepcional.

As vezes, entretanto, no curso do tratamento, é possível aparecer glicosúria num não diabético certo. É suficiente, então, reduzir a dose de glicocorticóide e restringir a quota alimentícia dos glicídios.

2.º) A ação antianabólica dos glicocorticóides leva, muitas vezes, a alterações ósseas. É nos tratamentos prolongados e, em particular, nos doentes em repouso que se encontram as condições favoráveis para esse tipo de acidente.

A ação antianabólica sobre as proteínas prejudica a formação da matriz do osso e conduz à “manifestação” ou à “doença iatrogênica”.

É a osteoporose, a expressão mais comum da manifestação iatrogênica. Pode, entretanto, chegar até a fratura espontânea dos ossos, constituindo-se, então, a “doença iatrogênica”.

A radiografia dos ossos e a verificação da hipercalcúria são os meios semiológicos indicados para a descoberta desse tipo de acidente.

Combate-se a ação antianabólica dos glicocorticóides com o uso dos anabolizantes e a mobilização do paciente.

Uma “doença iatrogênica” óssea muito mais grave, mas felizmente, muito mais rara, é a necrose óssea asséptica, principalmente ao nível da cabeça do fêmur.

3.º) A ação sobre o metabolismo das gorduras, favorecendo o transporte delas para o fígado e o aumento do panículo adiposo, explica o aparecimento, às vezes, de “obesidade”.

A obesidade, não só obedece ao mecanismo do desvio metabólico, como também ao aumento considerável do apetite, que pode chegar até a “bulímia”.

Esta “manifestação” é sobretudo frequente na mulher e na criança. Podendo ser considerado como benéfico o acúmulo de gorduras, em certos casos — nos cirróticos desnutridos, por exemplo — ele deve ser evitado e prevenido nos doentes com mobilidade reduzida — como os reumáticos.

O aparecimento da obesidade não implica na suspensão do tratamento. Quando muito, comanda a redução da dose do corticóide e a instituição de um regime pobre em calorias, com restrição dos hidratos de carbono.

4.º) A ação sobre o metabolismo eletrolítico não é tão nítida e evidente como com os mineralocorticóides, principalmente na atualidade, em que se dá preferência aos preparados sintéticos.

Entretanto, como os glicocorticóides provocam a retenção do sódio e, secundariamente, a da água e a depleção de potássio, podem-se observar “manifestações” e, até mesmo “doenças iatrogênicas”.

Convém assinalar que, se o regime sem sal e rico em potássio era indispensável com a cortisona e a hidrocortisona, hoje em dia em que, praticamente, só se utilizam os derivados sintéticos, tal regime não é mais a regra. Exige-se, sim, vigilância, pois a perturbação hidro-eletrolítica existe em estado latente.

Para facilidade de exposição, vamos encarar a “retenção hidro-sódica” e a “depleção do potássio”, separadamente:

a) Retenção hidro-sódica:

Verdadeiramente, a retenção é sódio-hídrica. O que se retém, realmente, pela ação glicocorticóide, é o sódio e, para manutenção do equilíbrio osmótico, secundariamente a água (não pela ação corticóide).

A "manifestação iatrogênica" é o edema — em geral moderado e que desaparece com a diminuição da dose ou a supressão do tratamento.

Antes de se tornar ostensivo, o edema se materializa pelo aumento de peso, que vai num crescendo, mais ou menos rápido, de acordo com a retenção hidro-salina. Claro que é a retenção da água a responsável direta pelo aumento do peso. Há, portanto, necessidade de pesar, diariamente os pacientes em glicocorticoterapia. Outro acidente, que pode revestir seja o aspecto de "manifestações" seja o de "doença" é a "hipertensão arterial".

A hipertensão arterial tem caráter de "manifestação iatrogênica", quando aparece num indivíduo sem qualquer doença cardíaco-vascular. Ela é, então, benigna, transitória e reversível. Adquire, porém, o caráter de "doença iatrogênica", quando o efeito glicocorticóide se soma a uma hipertensão já existente. Ela é, então, grave, toma, às vezes, um curso maligno e suas consequências costumam ser catastróficas.

É sumamente interessante assinalar — por sua importância clínica — que, às vezes, a ação glicocorticóide se **inverte**. Em lugar de determinar retenção hidro-salina, a corticoterapia exerce uma ação diurética e provoca uma debacle cloruro-sódica urinária. Essa ação invertida, diurética, é utilizada nas síndromes edematosas das cirroses e das nefroses. Ela é potencializada pela administração paralela dos diuréticos sulfamídicos. A perda cloruro-sódica é, então, de tal magnitude, às vezes, que exige a administração de sal para manter o equilíbrio plasmático.

b) Depleção potássica:

A depleção potássica se verifica com todos os glicocorticóides, mas, certamente, em menor escala, com os novos derivados sintéticos. A perda de potássio, em certos casos, pode chegar a ser impor-

tante, acarretando, então o esgotamento do capital potássico celular.

Instala-se nessas condições "a síndrome de hipokaliemia", com tôdas as suas maléficas consequências.

A correção — sempre lenta — do deficit potássico pode ser feita com a administração diária de 1 a 3 gramas de cloreto de potássio.

Clinicamente, também a depleção potássica se exterioriza por "manifestações" — astenia, distúrbios gástro-intestinais, paralisias transitórias — e "doenças iatrogênicas" — alcalose metabólica, alteração miocárdica, mais ou menos grave, mas que pode ir até a síncope mortal.

A hipopotassemia é diagnosticada com mais precocidade e segurança pelas alterações do eletrocardiograma (desnível de ST, achatamento e inversão de T, aparecimento de ondas U, distúrbios do ritmo e da condução).

4) Iatrogenia neurológica e psiquiátrica.

É desconhecido o mecanismo de produção dos acidentes neurológicos e psiquiátricos, produzidos pelos glicocorticóides. Por isso mesmo, é que nos limitamos a assinalá-los sem indicar de que atividade corticóide eles decorrem.

Todos os tipos de corticóides — naturais e sintéticos — são iatrogênicos para o setor neurológico e psiquiátrico.

Afora "manifestações" sem maior repercussão e que cessam com a supressão de hormônios — insônia, agitação, agressividade, irritabilidade, modificações temperamentais cíclicas, euforia, — temos de assinalar, também, "doenças".

Entre as "doenças neurológicas" convém destacar a "epilepsia", com suas crises típicas. O glicocorticóide pode mesmo revelar ou pôr em evidência uma epilepsia, até então latente.

No setor psiquiátrico, descrevem-se verdadeiras psicoses, de tipo depressivo ou excitativo, que exigem tratamento especializado e internamento.

Deve-se, por consequência, proscrever o uso da corticoterapia em indivíduos com antecedentes psiquiátricos pessoais ou familiares e com transtornos evidentes de caráter.

5) **Iatrogenias raras:**

São doenças muito pouco freqüentes e cujo mecanismo de produção se desconhece ou apenas se imagina.

Citaremos, somente, algumas delas:

a) **Poliarterite nodosa:**

Foi assinalada em necrópsias (Clínica Mayo) sua presença em artríticos tratados com corticóides.

Desconhece-se seu mecanismo de produção, mas se imagina que infecções intercorrentes possam ter sensibilizado os artríticos à collagenose. É interessante essa observação e esta ligação dos glicocorticóides com a poliarterite nodosa, pois sabemos que a medicação de eleição para as collagenoses, de um modo geral, é sem dúvida, a hormonoterapia corticóide.

b) **Púrpuras e acidentes do tipo alérgico.**

Cabe aqui o mesmo raciocínio e a mesma observação que fizemos para a poliarterite nodosa. O tratamento mais indicado e, sem dúvida, muitas vezes exitoso, ser capaz de provocar tais acidentes.

A púrpura do tipo equimótico, é atribuída a alteração da parede capilar. Daí, a positividade do sinal do laço.

c) **Lesões miocárdicas.**

Lesões miocárdicas tem sido assinaladas nas autópsias de indivíduos submetidos à corticoterapia (reumáticos na maioria dos casos).

Entretanto, não havia prova indiscutível de que tais lesões fôsem a consequência exclusiva e pura da terapêutica corticóide.

Recentemente — para citar somente um trabalho brasileiro — José Ramos Júnior, Humberto Torloni, Eloy Parise e Alfonso Jiménez Mendez, publicaram um estudo sobre "Alterações eletrocardiográficas durante terapêutica com corticóides". — Demonstrações patológicas de lesões miocárdicas em 13 casos autopsiados". (Arquivos Brasileiros de Cardiolo-

gia — Outubro de 1963 — vol. 16, n.º 5) e chegaram às seguintes conclusões:

"Em eletrocardiogramas executados antes, durante e depois da corticoidoterapia, foram observados, em 57 casos com diagnósticos clínicos diversos, porém não cardiopatias, alterações de P e da repolarização ventricular.

As alterações eletrocardiográficas, observadas em "todos" os casos de estudo, foram na repolarização ventricular, não tendo sido verificadas alterações na ativação ventricular. As alterações eletrocardiográficas foram reversíveis em 34 casos e irreversíveis em 23.

Essas alterações não se relacionaram com o nível de potássio no soro, determinado em série em certo número de casos, e também como a transaminase glutâmico pirúvica dosada em série em alguns casos.

A explicação dessas alterações eletrocardiográficas, reversíveis ou não, deve estar relacionada com distúrbios metabólicos vários.

As lesões miocárdicas foram sempre encontradas em 13 casos necropsiados sem qualquer evidência de lesões inflamatórias ou vasculares degenerativas ou obstrutivas. Essas lesões por corticóides verificam-se nas fibras musculares e nos interstícios. Nas fibras miocárdicas encontram-se:

- 1.º) interrupção abrupta das fibras com hemorragia ou fibrose em diferentes estádios evolutivos;
- 2.º) perda da estriação transversal característica no restante das fibras rotas ou próxima das fibras rotas;
- 3.º) os núcleos das fibras próximas ao foco da lesão exibem pleiomorfismo evidente;
- 4.º) substituição da fibra por tecido fibroso. Nos interstícios verificam-se:

- a) edema;
- b) congestão e hemorragia focais;
- c) tecido de granulação e fibrose focal em vários estágios evolutivos;
- d) ausência de infiltrados inflamatórios ou lesões degenerativas ou obstrutivas dos vasos, embora exaustivamente pesquisados".

d) Cataratas e Glaucomas.

1 — Cataratas

Muitos autores falam da possibilidade da corticoterapia ser a causa da catarata. Nada está, entretanto, definitivamente provado.

Na Cátedra de Oftalmologia, da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brasil, o Professor Ivo Corrêa Meyer e seu Assistente, Docente Livre Rivadavia Mendes Corrêa Meyer, não acreditam que os glicocorticóides possam ser a causa determinante de cataratas e nunca observaram e registraram tal eventualidade.

Da mesma opinião é Hilton Rocha — Cátedra de Oftalmologia, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, que também não crê sejam os glicocorticóides responsáveis pelo aparecimento de cataratas.

Igualmente, James M. Leibold (JAMA 185 — 6-Agosto-1963) — conclue da observação de 72 asmáticos tratados com corticosteróides, não ser essa terapêutica causa provável de catarata.

Sylvio Abreu Fialho (Cátedra de Oftalmologia, da Faculdade Nacional de Medicina, da Universidade Federal do Brasil), contrariando as opiniões acima, aceita e admite a catarata como doença iatrogênica glicocorticóide.

Também nesse mesmo sentido, são as opiniões de Oglesberg e colaboradores (Arcs. Ophthalm. 5-625, 1961) e de Crews (British Med. Journal 1:1644, 1963), que aceitam a glicocorticoterapia como causa produtora de catarata, baseados em observações de 72 e 79 pacientes, respectivamente.

2 — Glaucomas

Sobre o papel iatrogênico dos glicocorticóides no glaucoma, a opinião dos autores, especialistas e especializados, é unânime. Todos aceitam e admitem ser os glicocorticóides, em determinadas circunstâncias, causa possível de hipertonia ocular, criando um quadro semelhante ao do glaucoma crônico simples.

Entre nós, esta é a opinião de Ivo Corrêa Meyer e Rivadavia Mendes Cor-

rêa Meyer, de Hilton Rocha e de Sylvio de Abreu Fialho.

Para maior facilidade e precisão, vamos transcrever as conclusões do trabalho de Sylvio de Abreu Fialho (Glaucoma e corticosteróides — Rev. Brasil. de Oftalmologia — vol. XXII, n.º 2, Junho — 1963) que condensam e precisam as indicações e as contraindicações dos corticosteróides no glaucoma, os benefícios e os malefícios que do seu uso advêm. Distingue o autor os efeitos resultantes do emprêgo dos corticosteróides (moderado e a curto prazo”, dos do uso “subintrante e prolongado” e observa a influência do medicamento sobre o tono de olhos normais e o tono de olhos “doentes sem alteração tensional”.

Vejam as conclusões a que chegou Sylvio Abreu Fialho:

- “A) Os corticosteróides usados a curto prazo não influenciam o tono ocular de olhos normais (normais no todo ou no que se refere ao tono ocular). Mas se o seu uso se prolongar por tempo excepcionalmente longo (2 ou mais anos) poderá levar o olho à hipertonia, criando quadro semelhante ao do glaucoma crônico simples (observações pessoais), ainda que se trate de indivíduos jovens. O fator predisposição tem de ser levado em conta;
- B) Nas uveítes em geral, e nas hipertensivas em particular, embora na maioria dos casos sejam apreciáveis os resultados terapêuticos proporcionados pelos corticosteróides, será necessário que se recorra com frequência à medida do tono ocular, para surpreender possível elevação determinada pelo medicamento, máximo quando se tiver de usá-lo por tempo dilatado e quer se trate de aplicação tópica ou sistêmica;
- C) Nos glaucomas crônicos simples os corticosteróides não tem indicação, nem como medicação auxiliar. Não está provado que eles reforcem a ação dos mióticos (como sustentam alguns autores), sendo mes-

mo mais provável que a entravam, dado que, usados em casos da espécie, sem o concurso dos mióticos, concorre sua ação freqüentemente para que se acentue a oftalmohipertonia (observações pessoais);

D) Nos glaucomas congestivos que consideramos, em sintonia com o pensamento de muitos autores, como doença nitidamente diferenciada do glaucoma crônico simples, tem os corticosteróides plena indicação como medicação auxiliar. Aqui, sim, reforçam a ação dos mióticos, fazendo entrar em jôgo sua notável ação terapêutica, que exercem com freqüência nas uveítes hipertensivas sub-agudas e agudas;

E) Outra indicação dos corticosteróides na terapêutica do glaucoma — aqui, em verdade, indicação marginal, mas que não poderia deixar de ser sublinhada é a que diz respeito ao seu uso tópico após operações fistulizantes, e de maneira especial após a iridenclysis. Sua provável ação moderadora da formação fibroblástica e seu comprovado efeito anti-inflamatório impedirão muitas vêzes a indesejada cicatrização sem fístula;

F) O estudo acurado do efeito hipertensivo dos corticosteróides sôbre certos olhos normais (quando usados a longo prazo) e sôbre certos olhos predispostos por inflamações uveais (mesmo quando usados a curto prazo) poderá ser de interesse para o esclarecimento de certos aspectos etio-patogênicos do glaucoma primitivo”.

Da mesma opinião são L. Socker e R. Gans, que em seu trabalho “Steroid induced Glaucoma” — Michigan J. St. Med. Soc., 63:349, 1964, após observarem três casos, concluíram que existe evidências de que os tópicos com esteróides podem determinar um aumento da pressão intra-ocular, de tal sorte que o glaucoma deve incluir-se entre as doenças iatrogê-

nicas por emprêgos de esteróides corticoadrenais.

e) **Esteatonecrose pancreática.**

Cita-se a corticoterapia como capaz de provocar esteatonecrose pancreática e determinar o aparecimento de um quadro clínico de pancreatite aguda.

f) **Malformações fetais.**

Assunto de extraordinário interesse e importância, tem preocupado quase todos os autores a possibilidade da corticoterapia, em mulheres grávidas, ser capaz de provocar lesões fetais.

Apesar de na experimentação animal se terem conseguido malformações fetais utilizando doses consideráveis, na prática humana, com as doses terapêuticas habituais, não parece que os corticosteróides possam determiná-las.

Assinala-se a possibilidade de insuficiência suprarrenal aguda neo-natal por aplasia das suprarrenais do feto, mas nenhuma observação de malformação fetal.

g) **Acidentes renais.**

Pode-se citar aqui a litíase úrica duvidosa, certamente — a glomerulite aguda e a descompensação de uma insuficiência renal crônica.

Esta última eventualidade — descompensação de uma insuficiência renal crônica — é de tal gravidade e tão freqüente na corticoterapia que a insuficiência renal crônica representa e constitui uma das duas **contraindicações formais e absolutas** do emprêgo dos corticóides (a outra contraindicação absoluta é a diabetes açucarada).

h) Tem-se assinalado (Dees e Mac Kay), em crianças submetidas a um longo tratamento — 1 a 4 anos — o aparecimento de um quadro de hipertensão intracraniana, quando da diminuição das doses e sua regressão com a retomada de uma posologia maior.

II — IATROGENIA NA MINERALOCORTICOIDOTERAPIA

Os mineralocorticóides não tem, positivamente, igual aplicação terapêutica a dos glicocorticóides. Seu emprêgo é muito limitado e por isso mesmo, sua ação iatrogênica não pode ser comparada a dos glicocorticóides.

Por outro lado, praticamente, só a desoxicorticosterona, (DOCA), tem indicações terapêuticas precisas e uso clínico bem estabelecido.

A aldosterona ainda não entrou na prática médica.

As “manifestações” e as “doenças iatrogênicas” determinadas pelos mineralocorticóides nada mais são que um grau mais acentuado, mais intenso e mais grave das que já assinalamos pelo uso dos glicocorticóides. São a consequência da sua influência reguladora sobre o metabolismo mineral e da sua ação flogística.

1.º) Iatrogenia decorrente da ação flogística.

O emprêgo da desoxicorticosterona pode provocar artrites, com tôdas as características inflamatórias — com calor, tumor, rubor e dor, com febre, aumento da eritrossedimentação, etc.

2.º) Iatrogenia decorrente da atividade metabólica.

A iatrogenia decorrente da atividade metabólica dos mineralocorticóides, centra-se ao redor dos eletrólitos. É a retenção de sódio e a depleção de potássio, que são, verdadeiramente, comandados por êsses hormônios corticais.

Tudo o que dissemos da influência hormonal sobre o metabolismo do sódio e do potássio e a repercussão que sobre êle causa a administração dos glicocorticóides, pode aqui ser repetida. Repetido, certamente, com algumas variantes e, principalmente, com uma maior amplitude, significação e magnitude. Não esqueçamos que os mineralocorticóides são os reguladores por excelência da retenção do sódio e da excreção do potássio.

Assim, “manifestação” e “doença ia-

trogênica”, podem ser a consequência da administração da DOCA.

1.º) Como expressão da “manifestação iatrogênica”, temos, como vimos, o edema, que se traduz pelo aumento de pêso. Aqui, porém, com os mineralocorticóides, o edema pode alcançar grandes proporções, generalizar-se e constituir-se em “anasarca”. Já não é mais uma simples “manifestação”, mas uma “doença iatrogênica”. E êsse caráter de “doença”, torna-se mais nítido e indiscutido, quando a grande retenção sódica leva à “insuficiência cardíaca congestiva”.

2.º) A outra “manifestação” e “doença iatrogênica” ligada ao metabolismo do sódio é a hipertensão arterial.

É perfeitamente razoável e certo falar em “hipertensão-manifestação” e em “hipertensão-doença iatrogênica”, produzidas pelos mineralocorticóides. A “hipertensão-manifestação” é moderada, benigna, temporária, reversível, sem relação com o metabolismo hidro-salino. É muito difícil elevar apreciavelmente a pressão arterial, com a desoxicorticosterona, em pessoas e animais normais. Schröder demonstrou que a injeção endovenosa da DOCA, na hipertensão provoca, de imediato, a elevação da pressão arterial e que isso não se constata no normotenso.

Já a “hipertensão-doença”, tem características clínicas diversas e é determinada por um mecanismo complexo, em que intervém, sem dúvida, o mineralocorticóide, o sódio e as catecolaminas.

Clínicamente, é uma hipertensão, do tipo essencial, duradouro, permanente, às vêzes irreversível e que pode adquirir uma evolução rápida e maligna. O papel do sódio na gênese da hipertensão-doença foi demonstrado por numerosas experiências em animais e observações no homem (Selye — Perera — Fáciolo). Necessita a desoxicorticosterona da presença e fixação do sódio no organismo, que funcionaria como um mediador químico cortical. Fixa-se o sódio nas paredes arteriolas (na média e na íntima) por efeito da DOCA e reforça-se, então, a atividade constritora das catecolaminas — adrenalina e noradrenalina (Raab-Sapirstein — Page, Loeb e Perera — Braun Menendez).

Da ação combinada dêsses três fatores surgem as lesões renais, a que se atribui a formação e liberação de renina e

consequente formação de angiotensina.

Recentemente, Jacques Genest, em artigo publicado no "Diseases of the Chest", vol. 45, n.º 4, Abril, 1964 — chega às seguintes conclusões:

"Foi feita uma revisão dos avanços mais importantes sobre a participação da cortex suprarrenal e dos rins na hipertensão humana. 1) A média da secreção de aldosterona urinária está aumentada de modo significativo nos grupos de enfermos com hipertensão essencial, renal e maligna. A excessiva flutuação diária da aldosterona urinária se nota nos enfermos hipertensos e é mais acentuada na fase grave da enfermidade. As proporções de secreção da aldosterona estão aumentadas nos enfermos com hipertensão maligna grave e é normal nos que a têm benigna essencial; 2) O decréscimo da média de excreção urinária de pregnanetriol se observa nos mesmos grupos de hipertensos e a relação urinária pregnanetriol-aldosterona está abaixo dos limites inferiores do normal de 92%, em todos os hipertensos estudados; 3) A angiotensina é um grande estimulante da aldosterona. Este efeito é acompanhado pela retenção sódica acentuada nos indivíduos normais e há profusa natriurese nos hipertensos; 4) Os níveis circulantes de angiotensina aumentam apenas em 20% dos enfermos com hipertensão arterial essencial ($p = 0,05$) e 35% dos enfermos com hipertensão associada à estenose da artéria renal ($p = 0,01$). Estão dentro dos limites normais em nove de dez enfermos com hipertensão maligna e em seis com aldosteronismo primário. Os níveis sanguíneos da angiotensina estão grandemente aumentados em nove de dez enfermos com insuficiência cardíaca congestiva. Estas observações assinalam a importância do ion sódio na patogenia da hipertensão humana".

Na mesma revista e no mesmo número, M. Mendlowitz, S. E. Citlow, R. L. Wolf e N. E. Naftchi, chegam também às seguintes conclusões:

"Há dois mecanismos básicos interdependentes, responsáveis pelo desenvolvimento da hipertensão essencial. Um é a falha no acúmulo do complexo de catecolamina, que resulta numa pequena re-

serva, e o outro é um aumento na concentração do sódio no músculo vascular liso. O primeiro, em nossa opinião, é um defeito básico hereditário, embora sua natureza química esteja por esclarecer-se. O segundo é produzido por vários fatores, incluindo a própria vasoconstrição, o aumento da ingestão de sal, etc.

A reatividade vascular aumentada na hipertensão essencial pode ser consequência da pequena quantidade acumulada de 1-norepinefrina (NE). Se o conteúdo tissular de sódio aumenta suficientemente, pode contribuir mais ainda ao aumento da reatividade. O aumento da descarga nervosa simpática, como o produzido pela ansiedade, coopera para aumentar as dificuldades, produzindo mais vasoconstrição, ainda maior decréscimo do acúmulo de NE e mais acúmulo de sódio, ao passo que nos normotensos há fatores tampões que são suficientes para neutralizar tal impacto.

Há alguma evidência de que a angiotensina II (AT) pode entrar no acúmulo de NE. Se é assim, o defeito neste acúmulo pode explicar a lenta produção de AT na hipertensão essencial. A atividade da angiotensina sérica, entretanto, está aparentemente aumentada, por uma quantidade maior que o normal de AT no corpo dos hipertensos. A AT não está suficientemente aumentada para produzir vasoconstrição acentuada, mas pode atuar pela via do sódio tissular, com efeito direto sobre o rim e também graças a um estímulo na produção de aldosterona pela cortex suprarrenal.

3.º) Também a depleção do potássio, desencadeada ou incrementada pela administração de mineralocorticóide, leva à "manifestação" e à "doença iatrogênicas".

Sob o ponto de vista clínico, descrevem-se, atualmente, perturbações neuromusculares, renais, cardíacas e metabólicas.

a) as perturbações neuromusculares se caracterizam por astenia muscular, parestesias e hiporreflexia. Estão, principalmente na dependência da relação entre o potássio intracelular e o potássio extra-celular (ki-ke).

A astenia e fraqueza muscular adquire, às vezes, uma grande intensidade e

se complica com acessos periódicos de paralisia dos membros inferiores e, até mesmo, em certos casos, com espasmos musculares de natureza tetânica.

A biópsia muscular revela valores de potássio reduzidos, às vezes, até a metade do normal e valores de sódio aumentados, às vezes até ao duplo do normal (tudo dependendo da relação Na/K).

Como vemos, as perturbações neuromusculares vão desde a “manifestação” até a “doença iatrogênica”.

b) a síndrome renal se evidencia por:

1) poliúria, que pode alcançar até 4 litros nas 24 horas (como na observação príncipes de hiperaldosteronismo primário de Jerome Conn — 1055-56), com isostemúria ou hipostenúria, conforme o grau de depleção potássica;

2) resistência tubular à pitressina e à privação da água, com a conseqüente incapacidade de concentração máxima urinária;

3) produção de urina ácida, com inabilidade renal de excretar urina de acidez máxima e resposta acidificante diminuída ao cloreto de amônio;

4) proteinúria e leucocitúria discretas ou moderadas;

5) diminuição de até 50% da taxa de filtração glomerular (Dejane T. Sobral e Renato D. Kovah — 1959);

6) a biópsia renal revela lesões de nefropatia vascular, típica da depleção potássica.

Também aqui encontramos, de início, apenas “manifestação” que, posteriormente, pode chegar, na verdade, à “doença iatrogênica”.

c) a síndrome cardíaca é, clinicamente, representada por palpitações, conseqüência de distúrbios do ritmo cardíaco. Entretanto, sua principal caracterização se faz pelo eletrocardiograma, que mostra desníveis de ST, achatamento e inversão de T, aparecimento de ondas U, baixa voltagem dos acidentes eletrocardiográficos e distúrbios do ritmo e da condução.

As alterações cardíacas se tornam mais acentuadas e evidentes nos pacientes que, concomitantemente, fazem uso de DOCA e digitálicos.

De um modo geral, a síndrome cardíaca é reversível, constituída que é por simples “manifestações iatrogênicas”.

As vezes, porém, a depleção potássica — principalmente se ao corticóide se associa a administração dos novos diuréticos sulfamídicos — pode desenvolver uma fibrose miocárdica, com tôdas as suas conseqüências de “doença”.

Barreto Netto, em estudo anátomo-patológico, refere essa possibilidade em renais e cirróticos com hipopotassemia provocada.

d) as perturbações metabólicas são várias e, por isso mesmo, não constituem uma síndrome só, mas diversas síndromes. Assim podem se observar: hiponatremia — alcalose metabólica com ou sem hipocloremia — distúrbios do metabolismo hidrocarbonado, com insulina resistência.

*
* *

Não há comparação clínica, no que se refere à freqüência e amplitude, entre a iatrogenia glicocorticóide e mineralocorticóide.

A iatrogenia glicocorticóide é muito mais vasta e numerosa, pois o uso e o abuso da glicocorticoterapia é, incomensuravelmente, maior.

As indicações terapêuticas dos glicocorticóides abrangem doenças crônicas, agudas e até emergências clínico-cirúrgicas.

As indicações terapêuticas dos mineralocorticóides são restritas e têm sua prescrição formal na “doença de Addison crônica”.

Por ser menos freqüente não é entretanto, menos importante a iatrogenia mineralocorticóide.

*
* *

III — IATROGENIA NA ANDROCORTICOTERAPIA

A iatrogenia na androcorticoterapia não tem a mesma freqüência nem a mesma significação estatística e clínica que as anteriores. E não o tem, porque o uso

terapêutico dos androcorticóides é muito limitado e pouco se os usam, em doses e duração, capazes de provocar “manifestação” e “doenças iatrogênicas”.

Entretanto, às vezes, a iatrogenia é provocada pela terapêutica androcorticóides. Na maioria dos casos, são apenas “manifestações iatrogênicas” e só em poucas ocasiões, deparamos com a “doença iatrogênica”.

A iatrogenia androcorticóide está ligada à sua dupla atividade: a atividade psico-sexual — principalmente no que se refere à tricogênese — e atividade metabólica — anabolizante.

Evidencia-se a iatrogenia androcorticóide por sinais de “virilização” ou de “masculinização”, isto é, sua exteriorização varia de acôrdo com o sexo e a idade do paciente.

Há, também, variações de intensidade, de acôrdo com a dose e a duração do tratamento, isto é, de acôrdo com a quantidade androcorticóide administrada.

Assim:

1) No feto feminino, teoricamente, a administração excessiva de androcorticóides à mãe grávida, antes do 5.º mês, pode provocar alterações dos caracteres sexuais, com o desenvolvimento de caracteres masculinos, constituindo uma forma de “pseudo-hermafroditismo feminino”. Na prática, não conheço nenhum caso dessa natureza, nem sei de nenhum relatado na literatura.

2) Na mulher pré-púbere, podem-se observar sinais de “virilização”, com o aparecimento de uma “síndrome adrenogenital pré-puberal”, engrossamento da voz, desenvolvimento dos pelos com o tipo masculino, crescimento exagerado do clitóris, altura excessiva, etc...

3) Na mulher adulta, depois da puberdade, mas antes dos 20 anos — é excepcional depois dessa idade — também pode-se observar a “síndrome adreno genital postpuberal”, com sinais de virilização ou masculinização, hirsutismo, oligo ou amenorréia, hipertrofia do clitóris e grandes lábios, atrofia vaginal, conformação corpórea do tipo masculino, etc...

4) No feto masculino, também, teoricamente, é possível uma “macrogenito-

somia congênita”: pênis grande, escrotos muito desenvolvidos.

5) No homem pré-púbere, na aceleração da puberdade e o aparecimento precoce de masculinização — órgãos genitais muito desenvolvidos, hirsutismo, voz grossa, aumento precoce do tamanho, com fechamento prematuro epifisário.

Ao lado das “manifestações e doenças iatrogênicas” da esfera sexual, pode a androcorticoidoterapia determinar também iatrogenia metabólica, por sua ação anabolizante.

Assinala-se, assim, o aumento exagerado de peso, por excesso de desenvolvimento do panículo adiposo, revestindo o aspecto da “obesidade cushingóide”.

Como vemos, a iatrogenia no curso da androcorticoidoterapia é muito menos freqüente e numerosa que a produzida pelos mineralocorticóides e, principalmente, a provocada pelos glicocorticóides. De qualquer forma, porém, importante e tão importante como as outras.

*
* *

E chegamos, finalmente, ao término desse longo relato. Longo, sem dúvida, mas, paradoxalmente, sintético. Isso evidencia, igualmente, a amplitude e a importância da “iatrogenia no curso da corticoidoterapia”. Evidencia, ainda, como o bom senso e o sentido clínico devem orientar e vigiar a indicação e a administração dos tratamentos corticóides.

Mais do que nunca, a legenda, o aforismo, o dogma “*primum non nocere*” paira soberano na aplicação da Medicina.

Sem dúvida, a “corticoterapia” é uma das mais sensacionais e brilhantes conquistas da Medicina do nosso século. É um dos prodígios da Medicina contemporânea. Mas, por ser prodigiosa, não está isenta de perigos e de malefícios.

Não esqueçamos que muitos dos acidentados corticoterápicos, que muitas das “manifestações e doenças iatrogênicas” podem ser evitadas, se respeitarmos escrupulosamente as regras de prescrição e as contraindicações da terapêutica corticoesteróide.

Lembre-mo-nos sempre que o tratamento corticoesteróide não deve nunca ser um tratamento de maior desequilíbrio, de nova doença e de morte, mas, acima de tudo, deve ser um tratamento de restauração do equilíbrio orgânico, de restabelecimento da saúde e de conservação da vida.

BIBLIOGRAFIA

- 1 — SOBRAL, D. T. & KOVACH, R. D. — Aspectos clínicos da fisiopatologia do potássio — Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia — n.º 8 — (3) — p. 229-248, 1959.
- 2 — KIRKENDALL, W. M.; FITZ, A. & ARMSTRONG, M. L. — Hypokalemia and the diagnosis of hypertension — Diseases of the Chest — Vol. 45, n.º 4, p. 337-344, 1964.
- 3 — LACAZ, C. S. — Doenças iatrogênicas — Gráfica e Editora Edigraf. Ltda. — São Paulo, 1959 — p. 11-23.
- 4 — CHIAVERINI, R. — Doenças iatrogênicas — Gráfica e Editora Edigraf. Ltda. — São Paulo, 1959 — p. 59-97.
- 5 — VASQUEZ, J. R. & outros — Mesa redonda sobre "Enfermedad iatrogenica en pediatria" — XII Jornadas Argentinas de Pediatria — Revista del Hospital de Niños — Tomo IV — n.º 13.
- 6 — PASQUALINI, R. Q. — Endocrinologia — 3.ª Edição — El Ateneo, Buenos Aires, 1955.
- 7 — BARCELLOS FERREIRA, E. — Corticosteróides em emergências clínico-cirúrgicas — Anais da Faculdade de Medicina de Porto Alegre — p. 20-91, 60/1961.
- 8 — CASTILLO, E. B. & outros — Lecciones de Clínica Endocrinológica — El Ateneo, 1956 — Buenos Aires.
- 9 — DRUMMOND, J. F. — Ocorrências iatrogênicas em anestesiologia — J.M.B. (Jornal Brasileiro de Medicina) — Vol. VIII, n.º 2 — p. 206-209, 1964.
- 10 — FERREIRA, A. C. — Observações sobre a cromatografia da aldosterona pela técnica de Romani — Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia — Vol. 12 — Agosto de 1963.
- 11 — AGUELLES, A. E. & Col. — Alteraciones de la excrecion de aldosterona y eletrolitos en la cirrosis hepatica, insuficiencia cardiaca congestiva y edemas idiopaticos — Revista de la Asociación Argentina — Vol. 78 — n.º 5 — Mayo 1964.
- 12 — TULGAN, H. — Acute glomerulites with nephrotic syndrome occurring during steroid therapy — New York State Journal of Medicine — March 15, 1963, p. 853-858.
- 13 — FERGUSON, A. G. — Rolled Hairs — A possible complication of corticosteroid therapy — Arch. Dermatology — Vol. 87 — March, 1963 — p. 311-314.
- 14 — SPALDING, W. B. — Dangers in the use of some potent drugs — Canadian Med. Ass. Jornal — Vol. 87 — Dez., 1962 — p. 1275-1281.
- 15 — DUPUY, R. & BENGUALID, J. — Les ulcères de la corticothérapie appartiennent-ils a la maladie de Cruveilhier — La Revue du Practicien — Tomo XIII — n.º — Março de 1963 — p. 963-969.
- 16 — PERELMAN, R. — Accidents de la corticothérapie chez l'enfant — Le Concours Médical — Vol. 85 — n.º 30 — 1963 — p. 4491.
- 17 — PASETTO, N. — Aspetti di patologia embriofetale iatrogena — Clínica Terapêutica — Vol. 25, n.º 6 — Junho de 1963 — p. 547-550.
- 18 — LEIBOLD, J. E. — Cataracts inas-thematica treated with corticosteroids — J. A.M.A. — Vol. 185 — n.º 6 — 1963 — p. 448.
- 19 — KAISER, H. — Le reazioni secondaria della corticoterapia — Minerva Medica — Vol. 54 — n.º 30 — 1963 — p. 1061-1063.
- 20 — GERBEAUS, J.; BACULARD, A. & COURVIREUR, J. — Indications et contre indications des corticoïdes de synthèse dans le traitement de la tuberculose pneumo-ganglionnaire de l'enfant — Revue Tuberculose — 1962 — p. 844-866.
- 21 — MICAEL, M. — Uses and misuses of adrenal corticosteroids — JAMA

- Vol. 185 — n.º 4 — p. 280-285, 1963.
- 22 — Hormones estrogenicas — British Medical Journal 26 — Outubro/63 — transcrito em "El Dia Médico" — ano XXXVI — n. 29-25-64.
- 23 — MÜLLER, J. M. — Les accidents de la corticothérapie — La Presse Medicale — Vol. 71 — n.º 47 — 1963.
- 24 — BARCELLOS FERREIRA, A. — As glândulas de secreção interna — São Paulo Médico — Março de 1945 — p. 24-32.
- 25 — UBATUBA, F. — Bioquímica da Aldosterona — Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia — Agosto 1959 — 8 (2) — p. 103-128.
- 26 — TIMMONER, J. — Mecanismo de regulação da aldosterona — Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia — Agosto 1959 — 8 (2) — p. 129-138.
- 27 — KOVACH, R. D. — Hiperaldosteronismo primário — Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia — Agosto de 1959 — 8 (2) — p. 149.
- 28 — WAJCHENBERG, B. L. & CRUZ, H. M. — Aldosteronismo secundário e estados edematosos — Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia — Agosto de 1959 — 8 (2) — p. 149-178.
- 29 — GENEST, J. — Studies in the mechanisms of the human arterial hypertension. Diseases of the Chest — Vol. 45 — n.º 4 — Abril de 1964 — p. 351-359.
- 30 — MENDLEWITZ, M.; GITLEW, S. E.; WOLF, R. L. & NAFTCHI, N. E. — Mechanisms in essential hypertension — Diseases of the Chest — Vol. 45 — n.º 4 — Abril de 1964 — p. 360-364.
- 31 — RAMOS JÚNIOR, J.; TORLENI, H.; PARIS, E. & MENDEZ, A. J. — Eletrocardiographic alterations in the course of steroid therapy. Pathological demonstration of myocardial lesions in 13 autopsied cases — Arquivos Brasileiros de Cardiologia — Vol. 16 — n.º 5 — Outubro 1963 — p. 277-294.
- 32 — MENDLEWITZ, M.; BREST, A.; MORRIS JR., G. C. & ROTH, G. — Hypertension — Its proper care (panel discussion) — Diseases of the Chest — Vol. 45 — n.º 2 — February/1964 — p. 143-153.
- 33 — PEREIRA, L.S.M.R. — Aspectos terapêuticos da hipotensão essencial — Tese de Concurso — 1955 — Rio de Janeiro.
- 34 — KRUSKEMPER, H. L. — Anabol Steroide — Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1963.
- 35 — NOGUEIRA JR., A. — Homoterapia córtico-suprarrenal — Jornal Brasileiro de Medicina — 6 (1) — p. 126-168, 1963.
- 36 — FIALHO, S. A. — Glaucoma e corticosteróides — Rev. Bras. de Oftalmologia.
- 37 — GREHER, A. & GOERZ, G. — Limites e riesgos de la terapeutica corticoesteroide en dermatologia — Medicina Alemana (edicion castellana de Deutsche Medizinische Wochenschrift) — Vol. V — n.º 7 — Julho/1964 — p. 407-414.
- 38 — GOLDSTEIN, N. P.; MEKENSIE, B. F. & MC GUCKIN, W. F. — Changes in cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis after treatment with intrathecal methylprednisolone acetate: a preliminary report — Staff meetings of the Mayo Clinic — Vol. 37 — n.º 25 — December 5/1962 — p. 658-668.
- 39 — BOWEN JR., R.; MAYNE, J. G.; CAIN, J. C. & BARTOLOMW, L. G. — Peptic ulcer in rheumatoid arthritis and relations hip to steroid treatment — Sfaft meetings of the Mayo Clinic — Vol. 35 — n.º 19 — September 14 — 1960 — p. 537-544.
- 40 — HALL, J. W. — Steroid therapy in heart-block following myocardial infarction — The Lancet — 7266-1172 — Decembre 1/1962.
- 41 — HOFSTETTER, J. R. — Traitment d'une thrombocitopénie essentielle par desensibilisation spécifique sous protection de prednisone — Praxis (Suiza) 47-95, 1958.
- 42 — TEGNER, W. — Hazards of steroid treatment — British Medical Journal — June 9 — 1962 — p. 1587.

- 43 — WEDER, A. — Diagnostik und therapia der allergischen und extraallergischen vasomotorischen rhinopathie — Praxis (Suiza) 52-2, 40-48, 1963.
- 44 — JAQUES, R. — The anaphylatoxin — forming capacity of rat serum as influenced by protens polysaccharides. Further pharmacodynamic differentiation of anti-allergic polysaccharides and steroids. — Transact. Colleg. Int. Allerg., 4 th Symp. — Rome 1959 — Int. Acch. Allergy 18 — p. 75-84.
- 45 — RUTSCHMANN, J. P. & DELACHAUS, A. — De l'action de certains anabolisants et de la prednison chez le malade chronique et âge dans l'osteoporose — Schweizerische Medizinische Wochenschrift — 92 n.º 41 — 1274-1278, 1962 — Bâle 13 — Octobre.
- 46 — VAISMAN, I.; CANTISANO, L.; GRANATO P. D. & KASUMEL, D. — Curva glicêmica sensibilizada pela prednisona — sua importância para o diagnóstico de pré-diabete — Arq. Bras. de End. e Metabol. — 11 (2) — 149-160 — Agosto de 1962.
- 47 — JOHN, O. — Prednison in der therapie der exsudativen lungentuberkulose — Sonderdruck aus heft 12-40, Jahrgang (7959), seite 463 bis 468 der, Wiener Zeitschrift für innerse Medizin.
- 48 — REBANDI, G. — Nuovi indirizzi terapeutici nel trattamento della sindrome da alterato metabolismo idro-salino in gravidanza — Rev. d' Ostetricia e Ginecologia pratica — ano XI — n.º 3 — Marzo 1958.
- 49 — FREADWELL, B. L. J.; SABAGE, O.; SEVER, E. D. & COPEMAN, W.S.C. — Pituitary adrenal junction during corticosteroid therapy — The Lancet — February — 16/1963 — p. 355-358.
- 50 — GOLDMAN, L. — Reactions following intra lesional and sublesional injection of corticosteroids — JAMA — Nov. 16-1962 — Vol. 182 — n.º 8.
- 51 — MATTS, S.G.F.; WHARTON, B. A.; KELLEHER, J. & WALLEES, P. — Adrenal cortical and pituitary function after intrarectal steroid therapy — British Medical Journal — July 6 — 1963 — p. 24-26.
- 52 — LERNER, L.; SOCKER, L. & GANS, R. — Steroid induced Glaucoma — Michigan J. St. Med. Soc., 63:349, 1964.
- 53 — BENEDITTI-VALENTINI, S. — Ospedali d'Italia — Chirurgia Junio, 1963 — p. 757.
- 54 — ROTH, J.L.A. — Role of drugs in productions of gastroduodenal ulcer. — JAMA — Feb. 8, 1964 — Vol. 177 — N.º 6.
- 55 — THORN, G. W. & Colaboradores — Currente status of the treatment of adrenal disorders — JAMA — Dec. 20, 1958 — Vol. 168 — n.º 16.
- 56 — VERMENLEN, A. & VUYLSTEEK — Bel. Tijdschr. geneesk. — 13: 1967-1373 — (Dec. 15) 1957 — JAMA — May 10, 1958 — Vol. 167 — n.º 2 — Seção Medical Literature Abstracts — p. 266-7.
- 57 — ARROBA, V. SANCHEZ MARTIN, J. A. & DIAZ, C. J. — Timo corticoides suprarrenales y inflamación — Noticiero Medico — El Día Médico — Año XXXVI — n.º 73 — Outubro de 1964.
- 58 — LINDNER, H. — Riesgos inherentes a la suspension de la glucocorticoidoterapia en las hepatopatias agudas y cronicas — Medicina Alemana — Edicion Catellana de Deutsche Medizinische Wochenschrift — Volumen I, Septiembre 1964 — n.º 9.
- 59 — LIPSCHULTZ, B. M. & LISTON, H. E. — Steroid Induced Disseminated Coccidioidomycosis — Diseases of the Chest — Volume 46 — n.º 3 — September, 1964.